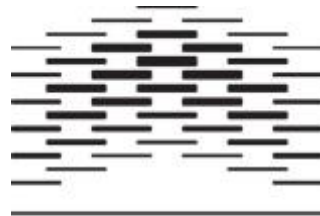


MASTEROPPGAVE
Læring i komplekse systemer - atferdsanalyse
September 2017

Anvendelse av funksjonell nær-infrarød spektroskopi i undersøkelser av
autismespekterforstyrrelse.

Kristine Solbrekke Ryen

Fakultet for helsefag
Institutt for Atferdsvitenskap



HØGSKOLEN I OSLO
OG AKERSHUS

Takk til

En stor takk til alle deltakerne som frivillig deltok i mitt eksperiment. Jeg vil også takke mine veiledere Philip Wigglesworth og Svein Eikeseth for all den gode hjelpen under arbeidet av denne oppgaven. Takk til labgruppen “Applied and Experimental Behavior Analysis in Clinical Practice” for gode råd og innspill.

Innholdsfortegnelse

| | |
|-----------------------------------|----|
| Liste av tabeller og figurer..... | vi |
|-----------------------------------|----|

Artikkel 1

En litteraturgjennomgang av fremvoksende funksjonell nær-infrarød spektroskopi (fNIRS) med henblikk på om denne teknologien kan benyttes til å studere hjerneaktivitet i forbindelse med atferdsanalytiske intervensjoner hos personer med autismspekterforstyrrelse (ASD)

| | |
|--|----|
| Abstrakt..... | 2 |
| Introduksjon..... | 3 |
| Metodologi..... | 11 |
| Bruk av funksjonell nær-infrarød spektroskopi hos ASD..... | 11 |
| Diskusjon..... | 20 |
| Referanser..... | 25 |
| Tabeller..... | 31 |

Artikkel 2

En eksplorativ funksjonell nær-infrarød spektroskopi (fNIRS) studie av perseptuell resonneringsevne, med henblikk på å utvikle et eksperimentelt oppsett som kan undersøke hvordan barn med autismspekterforstyrrelse (ASD) prosesserer perseptuelle stimuli

| | |
|---|----|
| Abstrakt..... | 34 |
| Introduksjon..... | 36 |
| Metode..... | 43 |
| Deltagere..... | 43 |
| Setting og responsdefinisjoner..... | 44 |
| Måling av hjerneaktivitet..... | 44 |
| Eksperimentelle oppgaver Eksperiment 1 | 46 |
| Prosedyre og Design Eksperiment 1..... | 46 |
| Eksperimentelle oppgaver Eksperiment 2..... | 48 |
| Prosedyre og Design Eksperiment 2..... | 48 |
| Dataanalyse: Preprosessering og Nivå 1 Analyse..... | 49 |
| Dataanalyse: Nivå 2 Analyse..... | 51 |

| | |
|-----------------------------|----|
| Resultater..... | 52 |
| Resultater atferdsdata..... | 52 |
| Resultater fNIRS data..... | 52 |
| Diskusjon..... | 55 |
| Referanser..... | 63 |
| Figurer..... | 73 |
| Appendiks..... | 85 |

Liste med tabeller og figurer

Artikkel 1

Tabell 1 Oversikt over fNIRS studier gjort på individer med ASD

Artikkel 2

Figur 1.1 Bilde av NIRScap pannebånd

Figur 1.2 Bilde av optode-oppsett for fNIRS

Figur 2 Kart/oversikt over Brodmannsområde i prefrontal korteks

Figur 3.1 Eksempel på Perseptuell resonnerings-stimuli i Eksperiment 1

Figur 3.2 Eksempel på Matching-stimuli ved Eksperiment 1

Figur 4.1 Eksempel på Matching-stimuli ved Eksperiment 2

Figur 4.2 Eksempel på Perseptuell 1-stimuli ved Eksperiment 2

Figur 4.3 Eksempel på Perseptuell 2-stimuli ved Eksperiment 2

Figur 5.1 Bilde som viser forskjell i hjerneaktivitet mellom Perseptuell resonnering og Matching i Eksperiment 1.

Figur 5.2 Graf som viser gjennomsnittlig hemodynamisk responsen under Matching- og Perseptuell resonnerings-betingelsen i Eksperiment 1.

Figur 6.1 Bilde som viser forskjell i hjerneaktivitet mellom Matching-, Perseptuell 1- og Perseptuell 2-betingelsen i Eksperiment 2.

Figur 6.2 Graf som fremviser gjennomsnittlige hemodynamiske respons under Matching-, Perseptuell 1- og Perseptuell 2-betingelsen

Running head: FNIRS FORSKNING PÅ KOGNITIVE PROSESSER KNYTTET TIL ASD

En litteraturgjennomgang av fremvoksende funksjonell nær-infrarød spektroskopi (fNIRS) med henblikk på om denne teknologien kan benyttes til å studere hjerneaktivitet i forbindelse med atferdsanalytiske intervensjoner hos personer med autismspekterforstyrrelser (ASD)

Kristine Solbrekke Ryen

Høgskolen i Oslo og Akershus

Abstrakt

De siste 15-20 årene er det gjennomført mange funksjonelle hjerneavbildningsstudier på personer med autismespekterforstyrrelser (ASD) med funksjonell Magnetresonanstomografi (fMRI).

Denne forskningen har vektlagt å utforske forskjeller i aktivitetsmønster mellom personer med ASD og normalt utviklede personer i et forsøk på å avdekke de neurobiologiske karakteristikkene ved ASD. Til tross for at fMRI har tilført mye nyttig informasjon om det neurobiologiske grunnlaget for ASD har denne teknikken begrensninger som gjør utstyret uegnet for små barn og personer med utviklingsforstyrrelser. I nyere tid har funksjonell nær-infrarød spektroskopi (fNIRS) blitt benyttet som et potensielt alternativ til fMRI. fNIRS skiller seg fra fMRI med hensyn til dens lett anvendelige og bærbare utstyr, samtidig som den har høyere toleranse for bevegelseartefakter. Disse aspektene ved fNIRS gjør teknikken spesielt velegnet for bruk med barn generelt, og særlig barn med utviklingsforstyrrelser som ASD. Målet ved denne litteraturgjennomgangen er å undersøke fNIRS studier gjort på individer med ASD. Siden 2000 har 15 primærstudier undersøkt kognitive funksjoner og prosesser hos barn og voksne med ASD ved hjelp av fNIRS. I tillegg til dette blir sensitiviteten til fNIRS som et potensielt alternativ til fMRI vurdert, samt om fNIRS er egnet til å studere hjerneaktivitet i forbindelse med atferdsanalytiske intervensjoner og som et mulig diagnoseverktøy.

Nøkkelord: funksjonell nær-infrarød spektroskopi, funksjonell Magnetresonanstomografi, autismespekterforstyrrelser, hjerneavbildning, atferdsanalyse, TIOBA

Autisme er navnet på en gjennomgripende utviklingsforstyrrelse som kjennetegnes ved forstyrrelse eller alvorlige mangler i evnen til sosialt samspill og kommunikasjon, samt begrenset, stereotyp, og repetitiv atferd (WHO ICD-10). Gjennomgripende utviklingsforstyrrelser er en underordnet klasse av utviklingsforstyrrelser som inkluderer mange spesifikke diagnoser, eller nevrobiologiske lidelser, som alle antas å være medfødte og hvor en eller flere utviklingsferdigheter ikke utvikler seg i normalt tempo, eller ikke utvikler seg i det hele tatt (Sanders, Johnson, Garavan, Gill, & Gallagher, 2008). Utviklingsforstyrrelser inkluderer alt fra spesifikke matematikkvansker og lese- og skrivevansker til forstyrrelser av språk og autisme. Gjennomgripende utviklingsforstyrrelse inkluderer blant annet diagnosene Barneautisme (infantil autisme), Atypisk autisme, Asperger syndrom, Retts *syndrom*, og Annen disintegrativ forstyrrelse i barndommen (*Childhood Disintegrative Disorder: CDD*) (Fombonne, 2009). Begrepet *autismespekterforstyrrelser* (ASD), ofte kalt autisme, er en samlebetegnelse for diagnosene Barneautisme, Atypisk autisme og Asperger syndrom (Sanders et al., 2008).

Til tross for at spesifikke biologiske årsaker til ASD enda ikke har blitt identifisert, har det blitt foreslått at genetiske, epigenetiske, biologiske, og miljømessige faktorer er involvert i autismespekterforstyrrelsen (Eikeseth, 2011). Autismen er en medfødt eller tidlig ervervet utviklingsforstyrrelse ofte med et livslangt forløp som ikke kan kureres, men på symptomnivået kan den behandles med ulike opplærings- og miljørettede tiltak eller intervensjoner for å bremse utviklingen av nevropsykologiske og psykososiale dysfunksjoner og for å fremme positiv adaptiv fungering. Per i dag så er det tiltak med tidlig intensiv opplæring basert på anvendt atferdsanalyse (TIOBA) å anse som standardintervensjonen for ASD. TIOBA dreier seg om individuell og omfattende behandling som inkluderer alle kjernetrekkene ved ASD. Behandlingene er ofte rettet mot unge barn med ASD i 2-6 års alderen, og baserer seg på atferdsanalytiske prosedyrer for å kunne trene opp nye ferdigheter og redusere problematferd. Tidlig intervensjonsprogrammet er

individualisert, hvor de i stor grad forsøker å tilpasse hver behandling etter barnets styrker og svakheter. Treningen foregår som regel i forskjellige miljøer, hvor det alltid er en eller flere trente spesialister innen anvendt atferdsanalyse (ABA) til å styre og veilede intervensjonen (Eikeseth, 2011; Green, 2011).

Det er en rekke studier og metaanalyser som viser at TIOBA kan bidra til en klinisk signifikant økning (bedring) i intellektuelle-, sosiale-, emosjonelle-, og adaptive ferdigheter hos unge barn med ASD (Eikeseth, 2009; Eikeseth, Smith, Jahr, & Eldevik, 2002; Eldevik et al., 2009; Makrygianni & Reed, 2010; Peters-Scheffer, Didden, Korzilius, & Sturmey, 2011). En hypotese i forhold til dette er at barn med autisme har en biologisk basert svekkelse i deres evne til å lære og utvikle seg, og at moderne prinsipper hentet fra anvendt atferdsanalyse kan hjelpe disse barna med å utvikle ferdigheter og redusere uønsket atferd (Eikeseth, 2011). I forlengelse av dette postulerte Eikeseth (2016) en hypotese om at personer med ASD viser økt respondering til ikke-sosiale stimuli, slik som geometriske figurer og mønstre, over sosiale stimuli som ansiktsuttrykk og meningsfulle kroppsbevegelser. Denne hypotesen er utarbeidet på bakgrunn av funn fra flere *eye-tracking* studier som viser at barn med ASD ofte fikserer mer på bevegende geometriske stimuli, enn på sosiale stimuli, som de normalt utviklede barna gjør (Klin, Shultz, & Jones, 2015; Pierce, Conant, Hazin, Stoner, & Desmond, 2011). Eikeseth (2016) sin ikke-sosiale forsterkningshypotese forklarer dermed at personer med ASD har en medfødt eller tidlig ervervet preferanse for ikke-sosiale, sensorisk/perseptuelle stimuli, i motsetning til en medfødt eller tidlig ervervet preferanse for sosiale stimuli som normalt utviklede barn har. Et eksempel vil være at barn med ASD selekterer det å se på geometriske mønstre i miljøet, bevegende objekter, og lytte til ikke-verbale lyder som er synkronisert med bevegelse fremfor å følge med på øyne og lydene til en forelder. En etterfølge av dette kan bli at barn med ASD ikke lærer å tolke grunnleggende sosiale signaler slik som normalt fungerende barn på samme alder gjør, og at dette deretter fører

til en gradvis hemming av sosial kommunikasjons- og samhandlingsevne, samt utvikling av de stereotypiske og repeterende atferdene som ofte kjennetegner ASD, og som hindrer utvikling av sosiale ferdigheter og språk (Eikeseth, 2016; Klin et al., 2015).

Komplementært til atferdsanalytisk forståelse av autisme så er det en rekke hjerneavbildningsteknikker som har forsøkt å se nærmere på det nevrobiologiske opphavet og kjernetrekkene til ASD. Hjerneavbildningsteknikker (*neuroimaging* eller *brain imaging techniques*) er radiologiske bildediagnostikkundersøkelser som undersøker hjernevev. Hjerneavbildning deles grovt sett inn i to grupper: strukturelle og funksjonelle hjerneavbildningsteknikker. *Strukturelle hjerneavbildningsteknikker* fremstiller mer eller mindre statiske bilder eller utsnitt av sentralnervesystemet, inkludert hjernevev, og brukes til å diagnostisere større intrakranielle skader slik som lesjoner eller tumorer. Røntgen (X-Ray), Computertomografi (CT) og Magnetresonanstomografi (MRI/MR) er eksempler på strukturelle avbildningsteknikker. CT og MRI gir svært god *spatiell oppløsning*, som referer til kvaliteten på bildeoppløsningen. *Funksjonelle hjerneavbildningsteknikker* (*functional brain imaging*) fremstiller derimot pågående opptak av hjerneaktivitet, og brukes til å diagnostisere mindre og mer subtile skader eller sykdom i hjernevev slik som Alzheimers sykdom, metabolske sykdommer i sentralnervesystemet, og/eller nevropsykologisk dysfunksjon som kan fremkomme ved noen typer psykiske lidelser og utviklingsforstyrrelser (Cabeza & Nyberg, 2000). De vanligste metodene for å måle pågående hjerneaktivitet er funksjonell Magnetresonanstomografi (fMRI), Positron Tomografi (PET), Magnetoencefalografi (MEG), og Electroencefalografi (EEG) (Parens & Johnston, 2014). Funksjonell hjerneavbildning fremstilles ved å enten måle subtil elektrisk aktivitet over skallen som avgis fra underliggende nervekoblinger og hjerneaktivitet i korteks (som ved EEG og MEG), eller ved å måle og knytte metabolisme som foregår i hjernen, for eksempel forbruk av oksygen i lokalt hjernevev til antatt tilhørende

hjerneprosesser (som ved PET og fMRI). Funksjonelle hjerneavbildningsteknikker har vist seg å være gode verktøy for å gi innblikk i hjernens organisering og fungering, samtidig som det er et nyttig verktøy til kliniske og diagnostiske formål (Bandettini, 2009).

Både EEG og MEG, som er en videreutvikling av EEG, har svært god temporal oppløsning. *Temporal oppløsning* refererer til den minste tidsforskjellen i hjerneaktivitet som reliabelt kan registreres mellom to forskjellige hendelser. Ofte kan temporal oppløsning forstås som hvor nøyaktig en funksjonell hjerneavbildningsteknikk kan måle de små forskjellene i hjerneaktivitet. PET og fMRI har relativt dårlig temporal oppløsning sammenlignet med EEG og MEG, men har veldig god *spatiell oppløsning* i den forstand at de kan differensiere ned til 1 kubikkmillimeter med lokal hjerneaktivitet.

fMRI ansees som gullstandard innen funksjonelle hjerneavbildningsmetoder siden den er non-invasiv og har svært god spatiell oppløsning. Med *non-invasiv* menes det at metoden er skånsom på deltakere fordi den ikke krever noe form for medisinsk inngrep eller injisert kontrastvæske for å fungere. fMRI opererer ut fra det nevrovaskulære koblingsprinsippet, også kjent som den hemodynamiske respons eller BOLD respons (*Blood Oxygen Level Dependent response*). *Hemodynamisk respons* går ut på at hjerneaktivitet måles ved å koble lokale forandringer i nevronal aktivitet til antatt tilhørende forandringer i lokal cerebral blodgjennomstrømning – da spesifikt økning og/eller reduksjon av oksygenert (oksyHb) og deoksygenert hemoglobin (deoksyHb) som finnes i røde blodlegemer. Denne teknikken er svært effektiv ettersom økning og reduksjon i oksygennivået til blodet har vist seg å være en god korrelasjon på hjerneaktivitet. En kan dermed si at fMRI, ved å måle lokale hemodynamiske endringer i hjernen, gir et indirekte mål på hjerneaktivitet (Bandettini, 2007; Perrey, 2008).

Det er mange funksjonelle hjerneavbildningsstudier på personer med ASD de siste 15-20 årene som er gjennomført med fMRI. Denne forskningen har hatt fokus på å forsøke å finne

forskjeller i aktivitetsmønstre mellom personer med ASD og normalt utviklede personer (*typically developing* –TD personer), for å etterhvert kunne avdekke de nevrobiologiske karakteristikkene ved ASD. I følge Verhoeven, De Cock, Lagae, og Sunaert (2010) finner flere og flere fMRI-studier at personer med ASD viser atypisk hjerneaktivitet med hensyn til en rekke kognitive prosesser, inkludert sosial kognisjon, eksekutive funksjoner og sansing og persepsjon av ulike miljømessige stimuli. For eksempel undersøkte Dapretto et al. (2006) sosial kognisjon og interaksjonsevne, spesifikt speilnevron abnormiteter hos barn med ASD. Barn med ASD og en kontrollgruppe med TD barn, som matchet autismegruppen i alder og IQ, ble undersøkt med fMRI under et eksperiment der de skulle observere og imitere ansiktsuttrykk. Både i ASD og TD-gruppen ble det funnet generalisert aktivitet i visuell korteks, pre-motor- og motor regioner til ansiktet, og amygdalaen, noe som indikerer at barna fulgte med på stimuli som ble presentert og forsøkte å imitere ansiktsuttrykkene. Til forskjell fra TD-gruppen, viste derimot ikke ASD-gruppen noen aktivitet i speilnevroner i inferior frontale gyrus, som er et mindre kortikalt område i frontallappen som er antatt å være ansvarlig for evnen til sosial imitasjon og således også mentaliseringsevne. Atypisk hjerneaktivitet i prefrontale regioner og temporal gyrus hos personer med ASD har også blitt oppdaget under *theory of mind* (ToM) studier, hvor deltakere med ASD skulle predikere hva andre tenker og føler ved å se på bilder av ulike ansiktsuttrykk (Baron-Cohen et al., 1999).

Et annet fokusområde for hjerneavbildningsforskning på autisme har vært på eksekutive funksjoner (EF). *Eksekutive funksjoner* (EF) er et paraplybegrep for flere kognitive funksjoner eller evner slik som planleggingsevne, arbeidsminne, impuls kontroll (inhibisjonsevne), og evnen til å igangsette og gjennomføre oppgaver. Ulike fMRI-studier har oppdaget at personer med ASD fremviser atypiske mønstre i pre-frontal korteks (*pre-frontal cortex* - PFC) under oppgaver som benytter seg av EF (e.g. Gilbert, Bird, Brindley, Frith, & Burgess, 2008; Luna et al., 2002; Ring

et al., 1999). For eksempel observerte Luna et al. (2002) at autistiske deltakere viste redusert aktivering i dorsolateral PFC (DLPFC) og posterior cingulate korteks sammenliknet med TD personer under arbeidsminne oppgaver. DLPFC er antatt å spille en viktig rolle i eksekutiv kontroll, mer presist spatialt arbeidsminne, ved å integrere sensorisk informasjon og responsplaner over tid. Disse resultatene er komplementære med andre fMRI-studier som har rapportert redusert prefrontal aktivitet under arbeidsminne oppgaver (Ring et al., 1999). At det er redusert aktivering i DLPFC støtter også forslaget om eksekutive dysfunksjoner hos personer med ASD. Videre har det også blitt foreslått at repetitiv og stereotypisk atferd i ASD kan være relatert til EF. For å demonstrere dette sammenliknet Schmitz et al. (2006) hjerneaktivitet under tre EF oppgaver, ved hjelp av fMRI, hos voksne med ASD og en kontrollgruppe som matchet i alder og IQ. Sammenliknet med kontrollgruppen viste ASD-gruppen signifikant økt hjerneaktivitet i de oppgaverelevante områdene av hjernen (venstre inferior og orbitale frontale gyrus, venstre insula, og parietalappen) under de tre EF oppgavene.

Andre fMRI-studier har funnet at personer med ASD viser en rekke atypiske kortikale aktivitetsmønstre med hensyn til perseptuell resonnering. Perseptuell resonnering er en spesifikk kognitiv evne som ligger under det man kaller “flytende” intelligens (*fluid intelligence*). Flytende intelligens innebærer evnen til å resonnerer eller problemløsning i relasjon til visuospatielle mønstre og rom-relasjoner, uavhengig verbale evner og annen opplært/opparbeidet kunnskap og ferdigheter – som omtales som “krystalliserte” evner. Perseptuell resonneringsevne undersøkes vanligvis gjennom det man kaller matrisetest. De to mest brukte og anerkjente typer matrisetest er fra Wechsler IQ test og Raven's Standard Progressive Matriser (RSPM). RSPM, og med det perseptuell resonneringsevne, måler evnen personer har til å antyde og integrere regler, for å kunne administrere målrangordninger og for å forme abstraksjoner. I en fMRI-studie fant Soulières et al. (2009) at en gruppe med autistiske deltakere viste økt oppgaverelatert

aktivitet i ekstrastriate visuell korteks, men redusert aktivitet i lateral PFC og medial posterior parietal korteks under RSPM. Ikke bare viste ASD-gruppen annerledes aktivitetsmønster enn kontrollgruppen, men forskerne fant også ut at ASD-gruppen presterte tilsvarende like godt som kontrollgruppen på nøyaktigheten og responstiden til de ulike oppgavene. Liknende resultater har senere også blitt bekreftet av Sahyoun, Belliveau, Soulières, Schwartz, og Mody (2010), som undersøkte hjerneaktivering hos barn med autisme under billedlig problemløsningsoppgaver som besto av visospasiale eller semantiske forhold. Disse resultatene støtter ideen om at personer med ASD presterer jevn godt med TD personer, som har ca. samme utviklingsalder på perseptuelle resonneringsoppgaver (Bölte, Dziobek, & Poustka, 2009; Hayashi, Kato, Igarashi, & Kashima, 2008).

Selv om fMRI har tilført svært nyttig informasjon om det nevrobiologiske grunnlaget for autisme, er den eksperimentelle settingen til denne teknikken veldig ulikt det naturlige miljøet. En begrensning som følger av dette er *bevegelseartefakter*, som dreier seg om sårbarhet i målinger knyttet til kroppslige bevegelser under testing. Til og med små bevegelse i en MRI maskin kan føre til forstyrrelser i målingene. Eksempelvis har det blitt vist at hodebevegelser mindre enn 1mm kan forstyrre målingene (Liang, 2015; Perrey, 2008). For å kontrollere for bevegelseartefakter under fMRI-målingene må deltakere ligge i ro i maskinen, gjerne over lengre tid. Dette kan være både stressende og belastende for deltakerne. Barn eller kliniske populasjoner, slik som de med schizofreni, ADHD eller autisme, vil finne det svært vanskelig å gjennomføre undersøkelser med fMRI. Små barn må ofte settes i narkose hvis de skal undersøkes. Andre utfordringer med fMRI er at utstyret er svært kostbart, og det finnes kun tre operasjonelle maskiner i Norge. Det er med andre ord svært begrenset tilgjengelighet til fMRI. På grunn av slike begrensninger hevdet Perrey (2008) at det er ønskelig med en ny

hjerneavbildningsteknikk som er non-invasiv og uten strenge bevegelsesbegrensninger, samt lettere tilgjengelig for forskningsformål.

Funksjonell nær-infrarød spektroskopi (fNIRS) er en non-invasiv hjerneavbildningsteknikk, som har oppstått som et resultat av dens potensiale som et alternativ til fMRI og PET. fNIRS er som fMRI, en non-invasiv hjerneavbildningsteknikk, og baserer seg også på det nevrovaskulære koblingsprinsippet. Mens fMRI bruker magnetfelt, måler fNIRS istedenfor lokale forandringer i blodstrøm og metabolsk aktivitet ved å sende infrarødt lys ca. 3 til 5 cm ned gjennom skallen og øvre lag av korteks ved hjelp av enten LED lys- eller laser-emitterende optoder som er plassert på en EEG-liknende hodelue. Utstyret måler dermed forskjeller i mengden lys som absorberes av både oksyHb og deoksyHb (blod) via andre reseptor optoder. Den store styrken til fNIRS, i motsetning til fMRI, er at utstyret er relativt lett anvendelig og bærbart, noe som gjør at fNIRS kan brukes i deltakerens sitt naturlige miljø. I tillegg så har fNIRS mye høyere toleranse for bevegelseartefakter slik at hjerneaktivitet kan undersøkes under betingelser der det er større kroppsbevegelser i sving eller hos personer/deltakere som ellers har vanskeligheter med å la seg undersøke i ro, slik som for eksempel barn med ASD. Begge disse styrkene kan som følge bedre den økologiske validiteten til den aktuelle forskningen (Liang, 2015). fNIRS har potensielt bedre temporal oppløsning enn fMRI, og kan i følge Perrey (2008) derfor sees på som en sammenslåing av styrkene til fMRI og EEG.

Ettersom fNIRS har ulike fordeler ovenfor fMRI-metoder, inkludert færre begrensninger når det kommer til miljø, bråk, og sensitivitet til hodebevegelser (Kikuchi et al., 2013; Liang, 2015) er fNIRS en nyttig metode for å måle og sammenlikne hjerneaktivitet hos individer med autisme. Denne artikkelen er en litteraturgjennomgang (*review studie*) av ulike fNIRS-studier gjort på voksne eller barn med ASD. I tillegg ønskes det med denne litteraturgjennomgangen å knytte eventuelle funn til atferdsanalytiske teorier, og især intervensjoner slik som TIOBA.

Metodologi

Databasene Medline og Academic search premier ble benyttet til å søke etter aktuelle artikler for denne litteraturgjennomgangen. Det ble brukt søkeordene ”fNIRS” og ”NIRS” sammen med ”autism”. Samtlige artikler som kom opp i dette søket ble kort gjennomgått for å evaluere deres relevans. For å bedømme hvilke artikler som var relevante ble det anvendt en rekke inklusjonskriterier. Kriteriene var at de aktuelle artiklene måtte være skrevet på engelsk eller norsk, være publisert senere enn år 2000, og inkludere deltakere med ASD. I tillegg til databasesøket ble det inkludert artikler som allerede var kjente for forfatterne, og artikler som ble oppdaget gjennom referanselistene til de artiklene som ble funnet gjennom litteratursøket.

Bruk av funksjonell nær-infrarød spektroskopi hos ASD

I søk gjennom litteraturen ble det identifisert totalt 15 studier der fNIRS har blitt brukt til å undersøke nevronale aspekter ved ASD. Alle de aktuelle artiklene var primærstudier, og inkluderte mellom 6 og 27 deltakere med ASD (ikke inkludert kontrollgruppe). Alle de inkluderte artiklene sammenliknet ASD-gruppe med en TD-gruppe. Tabell 1 viser en oversikt over de aktuelle artiklene. For hver studie inkluderer tabellen alder på deltakere, undersøkte hjerneområder og/eller spesifikke regioner av interesse (*regions of interest*), typer stimuli eller kognitive oppgaver brukt i studien, samt hovedfunnene fra de aktuelle undersøkelsene. I denne litteraturgjennomgangen så er funnen fra de aktuelle artiklene organisert etter type kognitive domener eller prosesser som ble undersøkt. Det ble identifisert fem overordnende domener eller prosesser, henholdsvis sosial kognisjon, eksekutive funksjoner, nettverk effektivitet, hviletilstand (*resting state*), og perseptuell resonneringsevne.

Sosiale kognisjon

Sosial kognisjon er et paraplybegrep som brukes innenfor psykologi til å beskrive kognitiv prosessering av sosiale stimuli, eller spesifikt, hvordan man oppfatter, lagrer og

anvender informasjon om andre mennesker og sosiale situasjoner. Slik “sosial” informasjon kan være ansiktsuttrykk, blikk-kontakt, toneleie og intonasjon, og motoriske gester. Ikke bare er vi mennesker avhengig av å se og tolke slik informasjon fra andre, men vi er også avhengig av å selv kunne anvende og “sende ut” slik informasjon til andre for at vi skal kunne hensiktsmessig navigere den sosiale verden. Innenfor nevrovitenskapen så er forskere opptatt av å se hvordan mennesker prosesserer slik informasjon til å forstå det nevrobiologiske grunnlaget bak prosesser som mentalisering eller ToM, felles oppmerksomhet, og imitasjonsevne.

Mangler i sosial kognisjon har ofte blitt rapportert hos pasienter med ASD. I følge Kikuchi et al. (2013) viser flere studier at anterior PFC (aPFC) kan være involvert i kognitive funksjoner. Det er flere nevroanatomiske studier på ASD som har funnet abnormiteter i aPFC, noe som kan indikere at dysfunksjoner i aPFC henger sammen med svekkelser i sosiale interaksjoner observert hos personer med ASD. For å undersøke hvilken rolle hjernen spiller i forhold til dysfunksjonene i aPFC målte Kikuchi et al. funksjonell konnektivitet (*functional connectivity*) i bilateral aPFC under våken tilstand ved hjelp av fNIRS hos barn med ASD og TD barn. *Funksjonell konnektivitet* betegner graden av synkronisering, eller korrelasjon av aktivitet mellom de ulike involverte kortikale områdene. Ikke bare observerte de avvik i den funksjonelle konnektivitet mellom høyre og venstre aPFC, forskerne fant også ut at dette avviket hadde en positiv korrelasjon med sosiale mangler. Med andre ord fant Kikuchi og kolleger ut at høyre og venstre aPFC hos barn med autisme samarbeidet dårligere enn hos TD barn.

Mentalisering og Theory of Mind (ToM). Evnen mennesker har til å bedra, samarbeide, føle med andre, og lese andres kroppsspråk er et aspekt ved sosial kognisjon som skiller mennesker fra andre dyr. Denne evnen kalles ToM eller mentalisering, og forklarer menneskers evne til å forklare og predikere andres og egen atferd ved å tilegne seg deres tanker, følelser, og behov (Gallagher & Frith, 2003). Det er en rekke fNIRS-studier som har undersøkt

hjerneaktivitet under mentaliseringsoppgaver eller ToM-oppgaver. For eksempel observerte Iwanaga et al. (2013) abnormiteter i prefrontal aktivitet hos barn med ASD når de skulle påpeke noe om andres mentale tilstand (dvs. ToM) sammenliknet med TD barn. Studien deres inkluderte to oppgaver: Mental tilstand (*mental state* - MS) og objekttegnegenskaper (*object's characteristics* - OC). MS-oppgaven gikk ut på at deltakerne ble vist tre ulike fotografier av en persons øyne, for å så skulle gjette den mentale tilstanden til personen. OC-oppgaven dreide seg om at deltaker skulle beskrive egenskaper til tre objekter (f.eks. bil, blomster, kirke), som ble vist på bilder. Både MS-oppgaven og OC-oppgaven var like ved at begge inkluderte å uttrykke meninger om bilder. I tillegg til dette var det ingen signifikante forskjeller mellom vanskelighetsgradene på de to oppgavene. fNIRS-målingene viste at ASD-gruppen hadde signifikant mindre aktivitet i medial og anterior biletal PFC sammenliknet med kontrollgruppen under MS-oppgavene. Disse resultatene støtter Kikuchi et al. (2013) sin teori om at kognitive funksjoner er involvert i aPFC, samtidig som de indikerer at svekkelser ved mentalisering og ToM kan være relatert til prefrontale regioner.

Innenfor nevrovitenskapelig forskning er det et velkjent funn at inferior frontal gyrus er en ansiktsgjenkjennelsesrelatert region i hjernen hos TD voksne og barn. Når det kommer til ASD og ansiktsgjenkjennelse er funnene derimot blandet. Det er antatt at barn med ASD har særegenheter for gjenkjennelse av eget ansikt. En mulig faktor til de blandede resultatene kan være alvorlighetsgraden til ASD. Etersom ASD er en spektrumlidelse, som kan variere fra milde til alvorlige symptomer, og gjenkjennelse av eget ansikt er en grunnleggende kognitiv ferdighet for sosial utvikling, kan graden av denne kognitive ferdigheten co-varierte med alvorlighetsgraden til ASD. Kita et al. (2011) undersøkte det neurale underlaget for gjenkjennelse av eget ansikt hos barn med ASD og TD barn og voksne, med fokus på inferior frontal gyrus. Studien viste at ASD-deltakerne fremviste gjenkjennelse av eget ansikt tilsvarende like bra som kontrollgruppene. Men

i kontrast til dette oppdaget forfatterne at den hemodynamiske aktiviteten i inferior frontal gyrus avhenge av alvorlighetsgraden til ASD-lidelsen, hvor deltakere med alvorlig ASD viste lavere aktivitet enn de med mildere form for ASD.

Mens Kita et al. (2011) fant at hemodynamisk aktivitet i inferior frontal gyrus under gjenkjennelse av eget ansikt avhenge av alvorlighetsgraden til ASD, foreslo Jung, Strother, Feil-Seifer, og Hutsler (2016) svekkelser i visuell prosessering av ansikt hos personer med ASD kan være grunnet atypisk hjerneorganisering og funksjoner. På grunn av dette undersøkte Jung og kolleger hjerneaktivitet i temporale og occipitale regioner når personer med ASD skulle observere menneskelige ansikt og robot ansikt under 1-back oppgaver. N-back oppgaver går ut på at deltakerne blir presentert for en sekvens med stimuli etter hverandre. For hver stimulus, må deltaker bestemme om den nåværende stimulusen er den samme som den stimulusen som ble presentert N-trials siden. Ved 1-back betyr dette at deltakerne må bestemme om den nåværende stimulusen er den samme som den presentert rett før. Jung et al. oppdaget atypisk aktivisering i høyre hemisfære hos deltakerne med ASD sammenliknet med TD personer. Imidlertid viste hjerneaktivitetsmønsteret seg å være tilsvarende likt mellom de to gruppene når robotansikter ble vist. Dette funnet tyder på at ansiktsprosessering ikke nødvendigvis trenger å være unormalt hos personer med ASD under alle kategoriene til ansiktsstimuli.

Felles oppmerksomhet. Felles oppmerksomhet er en prosess der to individer deler fokusert oppmerksomhet på det samme objektet eller hendelse, der den ene følger blikket eller pekingen til den andre. Evnen til å kunne holde felles oppmerksomhet utvikles vanligvis i tidlig spedbarnsperiode, og er viktig for utviklingen av blant annet språk, sosiale og kognitive evner. Ettersom mange barn og voksne med ASD har mangler når det kommer til språk og sosial kognisjon kan hjerneavbildningsstudier om felles oppmerksomhet være viktig for å kunne få en dypere forståelse av ASD. Zhu et al. (2015) undersøkte forskjeller i hjerneaktivitet og funksjonell

tilkobling i PFC under felles oppmerksomhetsoppgaver hos barn med ASD og TD barn.

Resultatene deres viste at barn med ASD demonstrerte redusert aktivering og atypiske funksjonelle tilkoblingsmønstre i bilateral PFC under felles oppmerksomhetsoppgaver sammenliknet med TD barn. Siden den atypiske utviklingen i venstre PFC spiller en viktig rolle ved sosial kognisjon, kan disse resultatene antyde at den atypiske aktiveringen i PFC og tilkoblingsmønsteret er relatert til svekkelser i felles oppmerksomhet hos personer med ASD.

Imitasjonsevne. ASD kjennetegnes som nevnt ved svekkelser i sosiale interaksjoner og kommunikasjon, og flere fNIRS-studier har fremvist at svekkelser i ToM og mentalisering, samt svekkelser i felles oppmerksomhet, kan være relatert til atypisk hjerneaktivitet i prefrontale regioner (Iwanaga et al., 2013; Kikuchi et al., 2013; Zhu et al., 2015). Videre har det blitt forstått at dysfunksjoner i speilnevroner i tidlig utvikling kan gi opphav til dette atypiske aktivitetsmønsteret og svekkelsene i imitasjonsevne som blant annet kjennetegner ASD (Mori et al., 2015). Eksempelvis foreslo Tamura, Kitamura, Endo, Abe, og Someya (2012) at svekkelser i imitasjon og dens assosiasjon med speilnevronsystemer ofte er implisert i ASD, og at rostral PFC (RoPFC) ofte er involvert i disse funksjonene. For å undersøke dette målte de hemodynamiske responser i RoPFC under to typer imitasjon: anatomisk imitasjon og speilbilde imitasjon. Deres undersøkelse viste at prestasjonsnivået på begge imitasjonsoppgavene var tilsvarende likt mellom ASD-gruppen og kontrollgruppen. Allikevel viste ASD-gruppen en betraktelig redusert aktivering i venstre RoPFC sammenliknet med kontrollgruppen når anatomisk imitasjon ble sammenliknet med speilbilde imitasjon.

Tidligere har det også blitt vist at imitasjonsnettverk er forbundet med inferior frontal gyrus (Dapretto et al., 2006). Dette funnet støttes av Mori et al. (2015) som oppdaget redusert hjerneaktivitet i frontal gyrus hos personer med ASD sammenliknet med TD personer under imitasjons av ansiktsuttrykk. Imidlertid hevet dette nivået seg når deltakerne med ASD ble trent

til å imitere ansiktsuttrykk. Disse resultatene indikerer at speilnevroner kan bli aktivert ved gjentatt repetisjon av imitasjon hos personer med ASD.

Eksekutive funksjoner (EF)

Som det ble nevnt tidligere er EF et samlebegrep for kognitive funksjoner og evner som blant annet arbeidsminne og problemløsning. I likhet med fMRI, er det en rekke fNIRS-studier som har funnet atypisk mønstre i PFC hos personer med ASD under oppgaver som benytter seg av eksekutive funksjoner. Det finnes mange ulike måter å måle eksekutive funksjoner på. Blant annet har forskere målt eksekutive funksjoner gjennom problemløsningsspill, arbeidsminneoppgaver, og bokstavflyt. For eksempel er tårnet i Hanoi et puslespill som har blitt mye brukt til å evaluere eksekutive funksjoner. Selve spillet består av vertikale pinner og en rekke runde skiver som varierer i bredde. Spillet går ut på å bevege alle skivene fra start til et bestemt mål etter følgende to regler: Kun en skive kan flyttes om gangen, og ingen skiver kan flyttes på toppen av mindre skiver. For å kunne løse puslespillet kreves det komplekse eksekutive funksjoner som planlegging og arbeidsminne. Liang (2015) sammenliknet elleve autistiske deltakere med ti TD deltakere for å undersøke aktivering i PFC under aktivitet med tårnet i Hanoi. Selv om det ikke var noen signifikante forskjeller ved hjerneaktivitet i PFC under tårnet i Hanoi mellom ASD-gruppen og TD-gruppen, viste barna med ASD en betraktelig dårligere prestasjon under puslespillet enn de normalt utviklede. Barna med ASD brukte adskillig flere steg til å fullføre spillet enn TD barna, noe som kan antyde at personer med ASD har svekket eksekutive funksjoner som planlegging og arbeidsminne. Videre foreslo Liang at disse svekkete eksekutive funksjonene kan ha vært årsaken til det ikke forekom noen signifikant økning i oksygennivå hos barn med ASD under tårnet i Hanoi.

Arbeidsminne. Det er flere hjerneavbildningsstudier med TD personer som har vist at DLPFC er aktiv under arbeidsminnefunksjoner. I kontrast til dette er resultatene rundt ASD og

svekkelser ved arbeidsminne inkonsistente. Noen har rapportert mangler ved ASD og spatial arbeidsminne (Hughes, Russell, & Robbins, 1994), mens andre ikke har klart å finne noen forskjell i arbeidsminne mellom autisme og kontrollgruppe (Ozonoff & Strayer, 2001). Derimot har fMRI-studier funnet lavere aktivering i DLPFC under arbeidsminneoppgaver hos ASD sammenliknet med kontrollgrupper (e.g. Luna et al., 2002).

Narita et al. (2012) målte hjerneaktivitet i PFC ved hjelp av fNIRS under skiftende arbeidsminneoppgaver og ikke-arbeidsminneoppgaver hos individer med ASD og kontrollgruppe. Ved arbeidsminneoppgaven ble deltakerne instruert til å huske figurene som dukket opp på skjermen etter hverandre hvert tredje sekund, for å så sette figurene i tilsvarende rekkefølge innen 15 sekunder fra et multipelt valg panel. For ikke-arbeidsminne oppgaven ble både figurene og multipelt valg panelet presentert samtidig. Deltaker ble her instruert til å sette figurene fra panelet i lik rekkefølge som figurene over. Oppgavene alternerte mellom arbeidsminneoppgaver og ikke-arbeidsminneoppgaver, og arbeidsminneoppgaver økte progressivt i vanskelighetsgrad. Selv om oppgaveprestasjonen var tilnærmet lik mellom ASD og kontrollgruppen, observert Narita et al. en signifikant forskjell i hjerneaktivitet under skiftning av oppgaver hos kontrollgruppen. Noe som foreslår at arbeidsminneoppgavene resulterte i en rask økning i oksygenivå i blodet i pre-frontale områder (DLPFC), for å deretter avta i den påfølgende ikke-arbeidsminneoppgaven. Dette ble derimot ikke observert hos ASD-gruppen. Forfatterne konkluderte derfor med at det kan være forskjeller i prosessering av hjernesignaler mellom deltakerne med ASD og kontrollgruppen for oppgaver som involverer eksekutive hjernefunksjoner som arbeidsminne.

I en systematisk replikasjon av Narita et al. (2012), undersøkte Yanagisawa, Nakamura, Tsunashima, og Narita (2016) fNIRS signaler til TD personer og personer med ASD under arbeidsminneoppgaver ved hjelp av vektete separasjoner (*weighted separability* - WS). WS kan

kvantitativt evaluere forskjeller i egenskaper ved hjerneaktivitet under oppgaver. Forfatterne oppdaget en signifikant forskjell i hjerneaktivitet mellom TD personer og personer med ASD i venstre DLPFC ved bruk av WS som evaluering, hvor deltakerne med ASD viste signifikant lavere hjerneaktivitet i venstre DLPFC. Hjerneaktivitet i DLPFC hos de fleste TD personer var aktive under arbeidsminneoppgaver, og sank til baseline under ikke-arbeidsminnesoppgaver. Hos personer med ASD ble det vist asynkron hjerneaktivitet uavhengig av oppgave. Yanagisawa et al. konkluderer med at dette kan være et resultat av at hjerneaktivitet relatert til svingninger mellom oppgaver var forsinket, og dermed aktive under ikke-arbeidsminneoppgaven.

Bokstavflyt. Som fremvist over har fNIRS-studier gjentatte ganger foreslått at funksjoner i PFC, som arbeidsminne og andre eksekutive funksjoner, er svekket hos personer med ASD (Liang, 2015; Narita et al., 2012; Yanagisawa et al., 2016). I en fNIRS-studie gjennomført av Kuwabara et al. (2006) ble dysfunksjoner i PFC hos individer med gjennomgripende utviklingsforstyrrelser (PDD) undersøkt. De målte hjerneaktivitet under en bokstavflytoppgave hos ti voksne med PDD, og to TD voksne. Aktiveringsperioden besto av en 30 sekunders pre-oppgave basislinje, en 60 sekunders bokstavflytoppgave, og en 60 sekunders post-oppgave basislinje. I oppgaven under pre og post basislinjen ble deltakerne instruert til å gjenta stavelser. I selve flytoppgaven skulle deltakerne produsere så mange ord som startet med stavelsene /a/, /ka/, eller /sa/ som de kunne. Mens antall ord produsert i flytoppgaven var like mellom de to gruppene, viste fNIRS analysen at PDD-gruppen var assosiert med bilateral reduksjon i oksyHb konsentrasjons endringer sammenliknet med kontrollgruppen. Dessuten observerte Kuwabara et al. at lavere oksyHb i høyre PFC under bokstavflytoppgaven predikerte dårligere verbal kommunikasjonsskåre hos deltakerne med PDD. Forfatterne foreslår at en mulig forklaring på disse resultatene kan være at deltakerne med PDD benytter seg av alternative kognitive strategier

som aktiverer andre hjerneregioner for å kompensere for ytelsen under oppgaven. Allikevel er disse funnene i samsvar med forslaget om at individer med ASD kan ha svekkelser i PFC.

I en etterfølgende studie undersøkte Kawakubo et al. (2009) endringer i hjerneaktivitet i PFC, hos både voksne og barn med ASD, deres søsken og en normalt utviklede kontrollgruppe under en bokstavflyttest. Hos barna viste verken prestasjonsnivået under flytoppgaven eller endringer i hjerneaktivitet noen signifikante forskjeller mellom de tre gruppene. I kontrast til dette var økning i hjerneaktiviteten signifikant lavere i bilateral PFC hos voksne med ASD sammenliknet med voksne i kontrollgruppen, selv om prestasjonsnivået var likt under flytoppgaven. Disse resultatene foreslår at aktivering i PFC under eksekutive oppgaver øker ved modning hos TD personer, og at dette ikke oppnås på samme måte hos individer med ASD.

Nettverk effektivitet

Atferdsobservasjoner og andre atferdsmål har tradisjonelt blitt brukt i diagnostiseringen av ASD, til å oppdage og evaluere symptomer og andre kjennetegn. En utfordring med bruk av atferdsmål er derimot at det kan være vanskelig å diagnostisere unge barn (1-3 år gamle) med ASD ettersom forsinket utvikling ofte ikke oppdages ut fra atferdsobservasjoner før barnet stimuleres med mer komplekse sosiale stimuli, som gjerne kommer senere i utviklingen. I følge Li og Yu (2016) har flere studier indikert at målinger av nettverk effektivitet er en lovende metode for å skille mellom barn med ASD og TD barn på et individuelt nivå og på det tidlige stadiet. Hovedfunnet synes å være at barn med ASD viser en svakere funksjonell nettverkseffektivitet sammenliknet med TD barn, og mer spesifikt at barn med ASD viser en svakere nettverkseffektivitet mellom høyre og venstre PFC, og fra venstre PFC til bilateral temporal korteks.

Hviletilstand

Tidligere har det blitt vist at fNIRS effektivt brukes til å studere individer med ASD under ulike kognitive oppgaver. Det er derimot relativt få fNIRS-studier som har undersøkt om ASD er knyttet til atypiske mønstre i den funksjonelle tilkoblingen under kortikal hviletilstand (*cortical resting state functional connectivity* - CRSFC). Zhu, Fan, Guo, Huang, og He (2014) studerte forskjeller CRSFC mønstre i bilateral inferior frontal korteks og bilateral temporal korteks hos 10 barn diagnostisert med ASD, og sammenliknet med ti TD barn. Deres analyse av mellom-hemisfære korrelasjoner antydte at barn med ASD viste en redusert korrelasjon i temporal korteks. I tillegg til dette, viste ikke barna med ASD det samme atypiske mønsteret av symmetri i funksjonell tilkobling som TD barna. Disse resultatene samsvarer med tidligere fMRI-studie (Dinstein et al., 2011), som antyder at forstyrrelser i nevralt synkroniseringer i superior temporal gyrus og inferior frontal gyrus fremkommer tidlig i utviklingen av hjernen. Disse resultatene støtter derfor muligheten for å bruke fNIRS teknologien til å undersøke atypisk funksjonell tilkobling hos personer med ASD, og som et potensielt diagnoseverktøy.

I en påfølgende studie av Li et al. (2016) ble svakere CRSFC hos personer med ASD bekreftet ved å undersøke spontan hjerneaktivitet i bilateral temporal korteks hos 25 barn med ASD og 22 TD barn. Dessuten observerte forfatterne en signifikant sterkere lav frekvens svingning i hjerneaktivitet hos barna med ASD. Noe som indikerer at resting state funksjonen hos barn med ASD jobber med høyere intensitet, men mer selvstendig i hver hemisfære sammenliknet med TD barn. Disse forskjellene mellom barn med ASD og TD barn støtter derfor fNIRS som en mulig avbildningsteknikk for barn med risiko for ASD.

Diskusjon

Hjerneavbildningsteknikker som fMRI, og nå i senere tid fNIRS, har oppdaget at personer med ASD viser atypisk hjerneaktivitet med hensyn til en rekke kognitive prosesser som berører

kjernetrekkene i autistisk fungering, inkludert sosial kognisjon, eksekutive funksjoner, og sansning og persepsjon av ulike miljømessige stimuli (Zhu et al., 2014). På grunn av fMRI sine store begrensinger knyttet til bevegelse og tilgang så øyner man nå at fNIRS er et potensielt alternativ som kan brukes for en rekke kliniske populasjoner, blant annet barn og især barn med ASD (Iwanaga et al., 2013; Liang, 2015).

Hovedparten av fNIRS-studier funnet i denne litteraturgjennomgangen har undersøkt sosial kognisjon og ASD. Disse studiene har i stor grad fokusert på det nevrologiske grunnlaget bak prosesser som mentalisering og ToM, felles oppmerksomhet, og imitasjon. Et fellestrekk ved disse studiene er at det er lokalisert atypisk hjerneaktivitet i PFC og i frontal gyrus hos både barn og voksne med ASD når de har blitt sammenliknet med TD personer (e.g. Mori et al., 2015; Tamura et al., 2012). Men også når det kommer til eksekutive funksjoner har fNIRS demonstrert atypisk hjerneaktivitet i pre frontale regioner (e.g. Narita et al., 2012). Det som er interessant ved disse studiene er at til tross for atypisk hjerneaktivitet, presterer personer med ASD tilsvarende like godt som TD personer, på oppgaver som inkluderer eksekutive funksjoner. En mulig årsak til denne annerledes aktivering kan være at personer med ASD har høyere aktivering på andre hjerneområder under eksekutive oppgaver.

Arbeidsminne er spesielt en eksekutiv funksjon hvor vi ofte observerer lik prestasjon på oppgaver mellom personer med ASD og TD personer, som har lik utviklingsalder. Arbeidsminne sies ofte å ha en sammenheng med perseptuell resonnering, hvor ulik forskning blant annet viser at arbeidsminneoppgaver aktiverer de samme hjerneområdene som perseptuelle resonneringsoppgaver (Eslinger et al, 2009). I likhet med arbeidsminneoppgaver har det også blitt funnet at personer med ASD presterer jevngodt med TD personer på perseptuelle resonneringsoppgaver (Bölte et al., 2009; Hayashi et al., 2008; Nader, Courchesne, Dawson, & Soulières, 2016). Men selv om det er mange studier som har undersøkt perseptuell resonnering og

ASD, er det kun et fåtall fMRI-studier (e.g. Soulières et al., 2009), og ingen fNIRS-studier som har undersøkt dette temaet. Det som er interessant er at selv om forskning viser til perseptuelle resonneringsoppgaver hvor personer med ASD presterer like godt som TD personer, er det allikevel funnet annerledes hjerneaktivitet. Dette kan henge sammen med den ikke-sosiale forsterkningshypotesen, som forslår at personer med ASD har en preferanse for ikke-sosiale stimuli, i motsetning til en preferanse for sosiale stimuli som normalt utviklede barn har (Eikeseth, 2016). I følge denne hypotesen, vil det at personer med ASD presterer jevngodt eller bedre enn normalt utviklede personer på perseptuelle intelligenstester være et resultat av deres medfødte preferanse for perseptuelle mønstre og figurer, som således har styrket deres evne til å analyse analysere slike stimuli bedre enn deres øvrige evnenivå skulle tilsi.

Selv om fNIRS har blitt benyttet som en funksjonell hjerneavbildningsteknikk i nesten 30 år, er det fortsatt uklart hvorvidt fNIRS er sensitiv nok til å kunne fungere som et godt alternativ til fMRI. På grunn av dette er det nødvendig å sammenlikne fMRI og fNIRS-studiene som tidligere er beskrevet i denne litteraturgjennomgangen. Som det ble nevnt tidligere har hoveddelen av fNIRS-studiene gjort på personer med ASD oppdaget atypisk hjerneaktivitet i PFC under oppgaver som omhandler sosial kognisjon. Det har for eksempel blitt funnet paradoksale forskjeller i hjerneaktivitet mellom personer med ASD og TD personer ved ToM oppgaver under både fNIRS-studier (e.g. Iwanaga et al., 2013) og fMRI-studier (e.g. Baron-Cohen et al., 1999). Når det kommer til imitasjon av ansiktsuttrykk, som er en annen sosial kognisjon, oppdaget Mori et al. (2015) redusert hjerneaktivitet i frontal gyrus hos personer med ASD. Disse resultatene støtter tidligere fMRI funn, hvor personer med ASD ikke viste noen aktivitet i speilnevroner i inferior frontal gyrus når de skulle imitere og observere ansiktsuttrykk (Dapretto et al., 2006). Ved eksekutive funksjoner er det en rekke fNIRS-studier som har oppdaget atypisk hjerneaktivitet i PFC. Blant annet observerte Narita et al. (2012) redusert

aktivering i DLPFC hos personer med ASD under arbeidsminneoppgaver. Disse resultatene er komplementære med fMRI-studier som har undersøkt eksekutive funksjoner, hvor det jevnt over har blitt oppdaget lavere aktivering i DLPFC hos personer med ASD, sammenliknet med TD personer, uavhengig av prestasjon på oppgaver (e.g. Luna et al., 2002; Ring et al., 1999).

Litteraturgjennomgangen her indikerer at resultater fra fNIRS er konsistente med tidligere fMRI funn. På grunnlag av dette kan det sies at fNIRS viser et stort potensiale til å være en nyttig hjerneavbildningsteknikk for en stor bestanddel av barn og voksne som ikke kan bruke fMRI på grunn av dets begrensninger. Det trengs allikevel flere studier som kan replisere fMRI funn og validere bruken av fNIRS, og det gjenstår fortsatt store utfordringene for fNIRS knyttet til svak spatiell oppløsning, og det faktum at det er en hjerneavbildningsteknikk tidlig i sin utvikling med de metodiske begrensningene dette medfører.

Uavhengig av nevnte begrensninger er det uansett tydelig at fNIRS kan bistå mye i forståelsen av kjerneproblematikken til ASD. Historisk sett så har mange teorier og intervensjoner på ASD vært basert på atferdsanalytiske prinsipper. Når det kommer til TIOBA programmer så er det mange studier som har evaluert effekten av slike tiltak og demonstrert at denne type intervensjon kan bidra til en signifikant økning (bedring) i blant annet sosiale ferdigheter, språk ferdigheter, og reduksjon av stereotypisk atferd hos barn med ASD (e.g. Eikeseth, 2009; Eikeseth, 2011; Eikeseth et al., 2002; Eldevik et al., 2009). Ettersom fNIRS har vist seg å være en effektiv hjerneavbildningsteknikk, som er godt egnet for barn og voksne med ASD, kan det tenkes at fNIRS kan brukes til å studere hjerneaktivitet i forbindelse med atferdsanalytiske intervensjoner. Dette for å etterhvert kunne konsolidere atferdsanalytiske teorier og andre biologiske teorier om autisme, men også for å kunne bekrefte effekten av TIOBA - biologisk sett. Eksempelvis kan fremtidig fNIRS studier se på hjerneaktiviteten hos barn med ASD når de blir eksponert for ikke-sosiale forsterkere fremfor sosiale forsterkere; om det oppstår

endringer i hjerneaktivitet hos personer med ASD når de lærer nye språkferdigheter; og om barn med ASD som har vist stor fremgang etter TIOBA også viser endringer i hjerneaktivitet.

Det er også en rekke studier som har undersøkt fNIRS som et mulig diagnoseverktøy (Li & Yu, 2016; Zhu et al., 2014). Tradisjonelt og fortsatt per i dag er det ulike atferdsmål og metoder, slik som observasjon av sosial- og lekeatferd og intervju av foreldre, som har blitt brukt som nødvendig grunnlagsmateriale for å diagnostisere barn med autisme. På mange slike atferdsmål forsøker en å undersøke eller vurdere om barnet fungerer aldersadekvat eller ikke. Problemet med disse metodene er at de ofte mislykkes med å diagnostisere barn i tidlig barndom, ettersom forsinket utvikling ofte ikke oppdages før barnet interagerer med mer komplekse sosiale stimuli. Ettersom det kan være vanskelig å undersøke den nevrologiske utviklingen til små barn med ASD med hjerneavbildningsteknikker som fMRI, har det blitt foreslått at fNIRS kan være et nyttig hjelpemiddel for å skille barn med ASD fra TD barn på individ nivå (Li & Yu, 2016).

Ved hjelp av fNIRS har dysfunksjoner og atypisk hjerneaktivitet blitt oppdaget hos personer med ASD under en rekke kognitive funksjoner og prosesser, slik som sosial kognisjon, eksekutive funksjoner og arbeidsminne, samt under normal hviletilstand. Det synes derfor at denne avanserte teknologien kan være behjelpelig til å oppdage og avdekke ulike dysfunksjoner hos personer med ASD. Forhåpentligvis vil utviklingen av fNIRS etterhvert kunne bidra til mer klarhet og tidlig diagnostisering rundt den komplekse lidelsen ASD, samt bidra til å evaluere og bekrefte den nevrobiologiske effekten av atferdsanalytiske tiltak.

Referanser

- Bandettini, P. (2007). Functional MRI today. *International Journal of Psychophysiology*, 63(2), 138-145.
- Bandettini, P. (2009). What's New in Neuroimaging Methods? *Annals New York Academy of Sciences*, 1156(3), 260-293.
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A., & Williams, S. C. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 11(6), 1891-1898.
- Bölte, S., Dziobek, I., & Poustka, F. (2009). Brief report: The level and nature of autistic intelligence revisited. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(4), 678-682.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of cognitive neuroscience*, 12(1), 1-47.
- Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature neuroscience*, 9(1), 28-30.
- Dinstein, I., Pierce, K., Eyster, L., Solso, S., Malach, R., Behrmann, M., & Courchesne, E. (2011). Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. *Neuron*, 70(6), 1218-1225.
- Eikeseth, S. (2009). Outcome of comprehensive psycho-educational interventions for young children with autism. *Research in developmental disabilities*, 30(1), 158-178.
- Eikeseth, S. (2011). Intensive Early Intervention. In J. Matson, L. & P. Sturmey (Eds.), *International Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders* (pp. 321-338). New York Heidelberg Dordrecht London: Springer Science+BusinessMedia.

- Eikeseth, S. (2016). Psychopathology as a result of selection by consequences exemplified by autism spectrum disorders (ASD).
- Eikeseth, S., Smith, T., Jahr, E., & Eldevik, S. (2002). Intensive behavioral treatment at school for 4-to 7-year-old children with autism: A 1-year comparison controlled study. *Behavior modification, 26*(1), 49-68.
- Eldevik, S., Hastings, R. P., Hughes, J. C., Jahr, E., Eikeseth, S., & Cross, S. (2009). Meta-analysis of early intensive behavioral intervention for children with autism. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology, 38*(3), 439-450.
- Eslinger, P. J., Blair, C., Wang, J., Lipovsky, B., Realmuto, J., Baker, D., Thorne, S., Gamson, S., Zimmerman, E., Rohrer, L. (2009). Developmental shifts in fMRI activations during visuospatial relational reasoning. *Brain and cognition, 69*(1), 1-10.
- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research, 65*(6), 591-598.
- Gallagher, H. L., & Frith, C. D. (2003). Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends in cognitive sciences, 7*(2), 77-83.
- Gilbert, S. J., Bird, G., Brindley, R., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2008). Atypical recruitment of medial prefrontal cortex in autism spectrum disorders: An fMRI study of two executive function tasks. *Neuropsychologia, 46*(9), 2281-2291.
- Green, G. (2011). Early Intensive Behavior Analytic Intervention for Autism Spectrum Disorders. In E. A. M. J. A. Mulick (Ed.), *Behavior Foundations of Effective Autism Treatment* (pp. 183-185). Cornwall on Hudson: NY: Sloan Publishing LLC.
- Hayashi, M., Kato, M., Igarashi, K., & Kashima, H. (2008). Superior fluid intelligence in children with Asperger's disorder. *Brain and cognition, 66*(3), 306-310.

Hughes, C., Russell, J., & Robbins, T. W. (1994). Evidence for executive dysfunction in autism.

Neuropsychologia, 32(4), 477-492.

Iwanaga, R., Tanaka, G., Nakane, H., Honda, S., Imamura, A., & Ozawa, H. (2013). Usefulness of near-infrared spectroscopy to detect brain dysfunction in children with autism spectrum disorder when inferring the mental state of others. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 67(4), 203-209.

Jung, C., Strother, L., Feil-Seifer, D., & Hutsler, J. (2016). Atypical Asymmetry for Processing Human and Robot Faces in Autism Revealed by fNIRS. *PloS one*, 11(7), e0158804.

Kawakubo, Y., Kuwabara, H., Watanabe, K.-i., Minowa, M., Someya, T., Minowa, I., Kono, T., Nishida, H., Sugijama, T., Kato, N. (2009). Impaired prefrontal hemodynamic maturation in autism and unaffected siblings. *PloS one*, 4(9), e6881.

Kikuchi, M., Yoshimura, Y., Shitamichi, K., Ueno, S., Hiraishi, H., Munesue, T., Hirokawa, T., Ono, Y., Tsubokawa, T., Inoue, Y. (2013). Anterior prefrontal hemodynamic connectivity in conscious 3-to 7-year-old children with typical development and autism spectrum disorder. *PloS one*, 8(2), e56087.

Kita, Y., Gunji, A., Inoue, Y., Goto, T., Sakihara, K., Kaga, M., Inagaki, M., Hosokawa, T. (2011). Self-face recognition in children with autism spectrum disorders: a near-infrared spectroscopy study. *Brain and Development*, 33(6), 494-503.

Klin, A., Shultz, S., & Jones, W. (2015). Social visual engagement in infants and toddlers with autism: Early developmental transitions and a model of pathogenesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 50, 189-203.

Kuwabara, H., Kasai, K., Takizawa, R., Kawakubo, Y., Yamasue, H., Rogers, M. A., Ishijima, M., Watanabe, K., Kato, N. (2006). Decreased prefrontal activation during letter fluency

- task in adults with pervasive developmental disorders: a near-infrared spectroscopy study. *Behavioural brain research*, 172(2), 272-277.
- Li, J., Qui, L., Xu, L., Pedapati, E. V., Ericson, C. A., & Sunar, U. (2016). Characterization of autism spectrum disorder with spontaneous hemodynamic activity. *Biomedical Optics Express*, 7(10).
- Li, Y., & Yu, D. (2016). Weak network efficiency in young children with Autism Spectrum Disorder: Evidence from a functional near-infrared spectroscopy study. *Brain and cognition*, 108, 47-55.
- Liang, L.-Y. (2015). *PREFRONTAL CORTEX ACTIVITY DURING RESTING AND TASK STATES AS MEASURED BY FUNCTIONAL NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY*. (Doktorgradsavhandling), University of Delaware, Ann Arbor.
- Luna, B., Minshew, N., Garver, K., Lazar, N., Thulborn, K. R., Eddy, W., & Sweeney, J. (2002). Neocortical system abnormalities in autism An fMRI study of spatial working memory. *Neurology*, 59(6), 834-840.
- Makrygianni, M. K., & Reed, P. (2010). A meta-analytic review of the effectiveness of behavioural early intervention programs for children with autistic spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(4), 577-593.
- Mori, K., Toda, Y., Ito, H., Mori, T., Mori, K., Goji, A., Hashimoto, H., Tani, H., Miyazaki, M., Harada, M. (2015). Neuroimaging in autism spectrum disorders: 1H-MRS and NIRS study. *The Journal of Medical Investigation*, 62(1.2), 29-36.
- Nader, A.-M., Courchesne, V., Dawson, M., & Soulières, I. (2016). Does WISC-IV underestimate the intelligence of autistic children? *Journal of autism and developmental disorders*, 46(5), 1582-1589.

- Narita, N., Saotome, A., Higuchi, H., Narita, M., Tazoe, M., & Sakatani, K. (2012). Impaired prefrontal cortical response by switching stimuli in autism spectrum disorders. *Journal of Pediatric Neurology*, *10*(2), 87-94.
- Ozonoff, S., & Strayer, D. L. (2001). Further evidence of intact working memory in autism. *Journal of autism and developmental disorders*, *31*(3), 257-263.
- Parens, E., & Johnston, J. (2014). Neuroimaging: Beginning to Appreciate Its Complexities. *The Hasting Center Report*, *44*(2), 2-7.
- Perrey, S. (2008). Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Neuroimaging in the sports sciences*, *45*(4), 289-299.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2008.04.005>
- Peters-Scheffer, N., Didden, R., Korzilius, H., & Sturmey, P. (2011). A meta-analytic study on the effectiveness of comprehensive ABA-based early intervention programs for children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *5*(1), 60-69.
- Pierce, K., Conant, D., Hazin, R., Stoner, R., & Desmond, J. (2011). Preference for geometric patterns early in life as a risk factor for autism. *Archives of general psychiatry*, *68*(1), 101-109.
- Ring, H. A., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Williams, S. C., Brammer, M., Andrew, C., & Bullmore, E. T. (1999). Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism. *Brain*, *122*(7), 1305-1315.
- Sahyoun, C. P., Belliveau, J. W., Soulières, I., Schwartz, S., & Mody, M. (2010). Neuroimaging of the functional and structural networks underlying visuospatial vs. linguistic reasoning in high-functioning autism. *Neuropsychologia*, *48*(1), 86-95.

- Sanders, J., Johnson, K. A., Garavan, H., Gill, M., & Gallagher, L. (2008). A review of neuropsychological and neuroimaging research in autistic spectrum disorders: Attention, inhibition and cognitive flexibility. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2(1), 1-16.
- Schmitz, N., Rubia, K., Daly, E., Smith, A., Williams, S., & Murphy, D. G. (2006). Neural correlates of executive function in autistic spectrum disorders. *Biological psychiatry*, 59(1), 7-16.
- Soulières, I., Dawson, M., Samson, F., Barbeau, E. B., Sahyoun, C. P., Strangman, G. E., Zeffiro, T. A., Mottron, L. (2009). Enhanced visual processing contributes to matrix reasoning in autism. *Human brain mapping*, 30(12), 4082-4107.
- Tamura, R., Kitamura, H., Endo, T., Abe, R., & Someya, T. (2012). Decreased leftward bias of prefrontal activity in autism spectrum disorder revealed by functional near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 203(2), 237-240.
- Verhoeven, J. S., De Cock, P., Lagae, L., & Sunaert, S. (2010). Neuroimaging of autism. *Neuroradiology*, 52(1), 3-14.
- Yanagisawa, K., Nakamura, N., Tsunashima, H., & Narita, N. (2016). Proposal of auxiliary diagnosis index for autism spectrum disorder using near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics*, 3(3), 031413-031413.
- Zhu, H., Fan, Y., Guo, H., Huang, D., & He, S. (2014). Reduced interhemispheric functional connectivity of children with autism spectrum disorder: evidence from functional near infrared spectroscopy studies. *Biomedical Optics Express*, 5(4), 1262-1274.
- Zhu, H., Li, J., Fan, Y., Li, X., Huang, D., & He, S. (2015). Atypical prefrontal cortical responses to joint/non-joint attention in children with autism spectrum disorder (ASD): A functional near-infrared spectroscopy study. *Biomedical Optics Express*, 6(3), 690-701.

Tabell 1

FNIRS studier utført på individer med ASD

| FNIRS system | Antall deltakere og diagnose* | Alder | Hjemsområder, Brodmann area* | Kognitiv funksjon | Hovedfunn | Førsteforfatter (år) |
|---|-------------------------------|-----------------------------|---|------------------------------|---|-----------------------|
| FOIRE-3000 (Shimadzu Kyoto, Japan) | 15, ASD | 47 - 86 mnd | Prefrontal korteks BA10: Anterior prefrontal korteks | Sosial kognisjon | Avvik i funksjonelle konnektivitet mellom høyre og venstre aPFC hos barn med ASD. | Kikuchi et al. (2013) |
| Hinachi ETG-4000 (Tokyo, Japan) | 16, ASD | 11.5 +1.8 (Range 8-14) | Prefrontal korteks BA9/10: Medial og anterior prefrontal korteks | Mentalisering | Lavere hjerneeaktivitet i prefrontale områder når barn med ASD utførte <i>mental state</i> oppgaver | Iwanaga et al. (2013) |
| Spectraech OEG-16 (Yokohama, Japan) | 10, ASD | 10.2 +1.1 | Frontal lapp Inferior frontal gyrus | Gjennkjenning av eget ansikt | Den hemodynamiske aktiviteten i inferior frontal gyrus avhenger av alvorlighetsgraden til ASD lidelsen. | Kita et al. (2011) |
| Techna CW6 FNIRS System (Milford, MA) | 8, ASD | 15.6 (Range 8-36) | Temporal og occipital lapp | Ansiktsgjennkjenning | ASD viste lavere aktivitet i høyre hemisfære enn kontroll under gjennkjenning av menneskelig ansikt. Hjerneeaktivitetsmønstret var likt mellom de to gruppene når robotansikt ble vist. | Jung et al. (2016) |
| FOIRE-3000 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) | 21, ASD | 8.75+1.34 (Range 6.5-11) | Prefrontal cortex | Felles oppmerksomhets | Barn med ASD viste redusert aktivitet og atypiske funksjonelle tilkoblingsmønstre i bilateral PFC under felles oppmerksomhets oppgaver | Zhu et al. (2015) |
| NIRO-200 (Hamamatsu Photonics, Japan) | 20, PDD | 10.2 +3.4 | Prefrontal cortex BA10: Rostral prefrontal korteks | Imitasjon | ASD gruppen viste redusert aktivitet i venstre RoPFC sammenliknet med kontrollgruppen | Tamura et al. (2010) |
| Shimadzu NIRStation OMM-3000-12 (Kyoto, Japan) | 10, Autisme | 11.5 (Range 9-14) | Frontal lapp Inferior frontal gyrus | Imitasjon | Økt aktivitet i hjerneeaktivitet konsentrasjonsnivået etter at deltakerne ble trent til å imitere ansiktsuttrykk | Mori et al. (2015) |
| NIR100A (Biopac System Inc) | 6, ASD | 11.8 +3.5 | Prefrontal korteks | Problemløsning | Det var ingen signifikante forskjeller ved hjerneeaktivitet i PFC under tårnet i Hanoi mellom ASD og kontrollgruppen. | Liang et al. (2015) |

Notat: ASD: autism spectrum disorder; PDD: Pervasive Developmental Disorder; PDD-NOS: Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified; BA: Brodmann area; aPFC: anterior prefrontal cortex; RoPFC: rostral prefrontal cortex; DL-PFC: dorsolateral prefrontal cortex; PFC: prefrontal cortex; Oxy-Hb: oksygenert hemoglobin; Deoxy-Hb: deoksygenert hemoglobin.

*Antall deltakere og diagnose er basert på eksperimentgruppen. Disse tallene inkluderer ikke kontroll.

*Brodmann area: Tabellen inkluderer kun brodmann area om det står nevnt i de aktuelle artiklene.

Tabell 1 fortsettelse
FNIRS studier utført på individer med ASD

| FNIRS system | Antall deltakere og diagnose* | Alder | Hjerneområder, Brodman area* | Kognitiv funksjon | Hovedfunn | Førsteforfatter (år) |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------|---|--------------------------|
| NIRO-200 (Hamamatsu Photonics, Japan) | 11, ASD | 29.5 (RANGE 14-46) | Prefrontal korteks BA8/9; Dorsolateral prefrontal korteks | Arbeidsminne | Endringer i hjerneaktivitet ble oppdaget hos kontroll gruppe, men ikke hos ASD, under skifting av oppgaver | Nariai et al. (2011) |
| NIRO-200 (Hamamatsu Photonics, Japan) | 11, ASD | 29.5 (RANGE 14-46) | Prefrontal korteks BA8/9; Dorsolateral prefrontal korteks | Arbeidsminne | Deltakere med ASD viste lavere hjerneaktivitet i venstre DLPFC sammenliknet med kontroll under skifting av oppgaver | Yanagisawa et al. (2016) |
| Hirachi ETG-100 (Hirachi Medical Corporation, Tokyo, Japan) | 10, PDD | 26.6 (RANGE 18-37) | Prefrontal korteks | Bokstavflyt | Redusert hemodynamisk aktivitet i PFC under bokstavflyt oppgaver hos ASD. | Kuwahara et al. (2006) |
| NIRO-200 (Hamamatsu Photonics) | 27, ASD og PDD-NOS | 12.7+3.4 Voksene: 26.7 +6.1 | Prefrontal korteks BA10; anterior prefrontal korteks | Bokstavflyt | Forskjell i prefrontal aktivitet mellom voksne og barn med ASD | Kawakubo et al. (2009) |
| LABNIRS (Shinadzu Corporation, Kyoto, Japan) | 12, ASD | 6.1 +1.1 | Prefrontal korteks og temporal lappen | Nettverk effektivitet | Barn med ASD viste en svak lapp-nivå inner-region tilkobling i høyre PFC. | Li et al. (2016) |
| FOIRE-3000 (Shinadzu Corporation, Kyoto, Japan) | 10, ASD | 9.0 +1.3 | Inferior frontal korteks og temporal lappen | Hviltilstand | Barn med ASD viste en redusert mellom-hemisfære tilkobling sammenliknet med kontrollgruppen. | Zhu et al. (2014) |
| FOIRE-3000 (Shinadzu Corporation, Kyoto, Japan) | 25, ASD | 9.3 +1.4 | Temporal lappen | Hviltilstand | Barn med ASD viste svakere resting state functional connectivity i temporal lappen. | Li J., et al. (2016) |

Nota: ASD: autism spectrum disorder; PDD: Pervasive Developmental Disorder; PDD-NOS: Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified; BA: Brodman area; aPFC: anterior prefrontal cortex; RoPFC: rostral prefrontal cortex; DL PFC: dorsolateral prefrontal cortex; PFC: prefrontal cortex; Oxy-Hb: oksygenert hemoglobin; Deoxy-Hb: deoksygenert hemoglobin.

*Antall deltakere og diagnose er basert på eksperimentgruppen. Disse tallene inkluderer ikke kontroll.

*Brodman area: Tabellen inkluderer kun brodman area om det står nevnt i de aktuelle artiklene.

En eksplorativ funksjonell nær-infrarød spektroskopi (fNIRS) studie av perseptuell resonneringsevne, med henblikk på å utvikle et eksperimentelt oppsett som kan undersøke hvordan barn med autismespekterforstyrrelse (ASD) prosesserer perseptuelle stimuli

Kristine Solbrekke Ryen

Høgskolen i Oslo og Akershus

Abstrakt

En rekke studier har vist at personer med autismespekterforstyrrelser (ASD) kan prestere like godt eller bedre på perseptuelle resonneringsoppgaver som normalt utviklede personer. Det er per i dag få hjerneavbildningsstudier som har undersøkt hjerneaktivitet hos personer med ASD mens de er engasjert i perseptuell resonnering. De få studiene som finnes er gjort med funksjonell magnetresonanstomografi (fMRI), og funn indikerer at det er annerledes hjerneaktivitet mellom personer med ASD og normalt utviklede personer under slike oppgaver. Funksjonell nær-infrarød spektroskopi (fNIRS) har vist seg å være en velegnet hjerneavbildningsteknikk for personer med ASD på grunn av dens lett anvendelige og lite påtrengende utstyr, men det er fortsatt uklart om fNIRS er like sensitivt som fMRI. Den aktuelle studien er en pilotering som består av to eksperimenter som undersøkte hvorvidt fNIRS er sensitiv nok til å oppdage endringer i hjerneaktivitet i prefrontal korteks (PFC) i respons til perseptuell resonnering. Hensikten med pilotstudien var å utvikle et eksperimentelt oppsett med fNIRS som kan undersøke hvordan barn med ASD prosesserer perseptuelle stimuli. Vi sammenliknet hjerneaktiviteten til normalt fungerende voksne under billedlige matrisetestet ved ulike betingelser. Eksperiment 1 besto av to betingelser, Matching og Perseptuell resonnering, mens Eksperiment 2 besto av tre betingelser som økte i belastningsgrad, Matching, Perseptuell 1 og Perseptuell 2. To-veis *t*-test viste ingen signifikante forskjeller på gruppenivå mellom de to betingelsene i Eksperiment 1, eller mellom de tre betingelsene i Eksperiment 2. Resultatet fra rådataen og to-veis *t*-test på individnivå viste derimot at det var økt aktivering i flere spesifikke områder bilateralt i PFC under de perseptuelle resonneringsoppgavene sammenliknet med matchingoppgavene, men at det var liten forskjell mellom matchingoppgavene og de enklere perseptuelle resonneringsoppgavene. Resultatene indikerer samlet sett at fNIRS er sensitiv nok til å kunne oppdage nevralt forandringer i

prefrontale regioner relatert til perseptuell resonnering og økt belastningsgrad, men at deltakerantallet må være tilstrekkelig til å kjøre gruppenivåanalyser. Til tross, indikerer resultatene at fNIRS kan være egnet til å måle idiopatiske forskjeller i hjerneaktivitet hos personer med ASD ved prosessering av sensoriske, visuoperseptuelle stimuli.

Nøkkelord: Perseptuell resonnering, autismespekterforstyrrelse, funksjonell nær-infrarød spektroskopi, hjerneavbildning

Funksjonelle hjerneavbildningsteknikker har de siste årene gitt verdifulle innsyn i hvordan personer med autismespekterforstyrrelser (ASD) prosesserer verbale og ikke verbale stimuli. Funksjonell magnetresonanstomografi (fMRI) er spesielt en funksjonell hjerneavbildningsteknikk som har bidratt til denne forskningen. Studier som har benyttet seg av fMRI har i stor grad fokusert på å finne forskjeller i hjerneaktivitet mellom personer med ASD og normalt utviklede personer for å etterhvert kunne avdekke nevrobiologiske karakteristikk ved ASD.

Selv om fMRI har tilført svært nyttig informasjon om det nevrobiologiske grunnlaget til ASD, har denne teknikken allikevel en del begrensninger. Den eksperimentelle settingen til fMRI forekommer i en magnetresonanstomografi (MR) maskin, hvor forskningsdeltakeren blir lagt på et bord som skyves inn i selve maskinen. Maskinen er tunnelformet med åpninger i begge ender. Miljøet til MR skanneren er derfor meget ulikt deltaker sitt naturlige miljø, og kan i noen tilfeller være ubehagelig for barn generelt og især barn med autisme og/eller utviklingshemming. Ettersom maskinen er lukket kan dette produsere klaustrofobi, og den høye lyden maskinen lager kan medføre frykt hos barn med ASD som ofte har sensorisk hypersensitivitet (Fishburn, Norr, Medvedev, & Vaidya, 2014). En annen begrensning ved fMRI er bevegelseartefakter, som dreier seg om sårbarhet i målinger knyttet til kroppslig bevegelse under testing. For eksempel har det blitt vist at hodebevegelser mindre enn 1mm kan forstyrre fMRI-målingene (Liang, 2015). Andre utfordringer med fMRI er at utstyret er meget kostbart, og at det er begrenset tilgjengelighet til operasjonelle maskiner i Norge. Til tross for sine gode egenskaper som hjerneavbildningsverktøy kan fMRI ansees som uhensiktsmessig å anvende på store deler av den kliniske populasjonen på grunn av sine nevnte utfordringer. Av denne grunn kan det derfor være meget hensiktsmessig med en annen funksjonell hjerneavbildningsteknikk som også er non-invasiv, men som er uten

strenge bevegelseartefakter, og som er mer skånsom for deltakere/pasienter å bruke (Perrey, 2008).

Funksjonell nær-infrarød spektroskopi (fNIRS) er en non-invasiv hjerneavbildningsteknikk som måler hemodynamisk aktivitet, eller lokale blodgjennomstrømningsforskjeller, i hjernen. Teknikken har oppstått som et potensielt alternativ til fMRI og Positron Tomografi (PET). Den fungerer ved at lys-optoder festet på en Electroencephalografi (EEG)-lik hatt sender nær-infrarødt lys gjennom skallen og det øverste laget av korteks, og deretter registrerer lokale svingninger i hemoglobin – rettere sagt oksygenert (oksyHb) –og deoksygenert (deoksyHb) blod, som resulterer fra metabolske endringer i hjernen i respons til pågående kognitive prosesser. I liket med fMRI så operer fNIRS ut i fra det nevrovaskulære koblingsprinsippet, som går ut på at disse lokale cerebrale svingningene i oksygenert blod er en god indikator på hjerneaktivitet (Fishburn et al., 2014). fNIRS skiller seg derimot fra fMRI med hensyn til at utstyret er portabelt og i noen tilfeller bærbart, samt mindre kostbart og mer lett anvendelig å bruke. På grunn av dette kan utstyret anvendes i deltakerens sitt naturlige miljø. Samtidig har fNIRS-utstyret mye høyere toleranse for bevegelseartefakter slik at hjerneaktivitet kan undersøkes under betingelser der det er større kroppsbevegelser i sving (Liang, 2015). Disse kvalitetene til fNIRS gjør teknikken spesielt velegnet for bruk med barn generelt, og særlig barn med utviklingsforstyrrelser slik som ASD.

fNIRS har bidratt med å oppdage en rekke nevrobiologiske forskjeller hos personer med ASD sammenliknet med normalt utviklede personer når forsøkspersonene gjennomfører oppgaver som involverer – i kognitivistiske termer – mentalisering (e.g. Iwanaga et al., 2013; Kita et al., 2011), felles oppmerksomhet (e.g. Zhu et al., 2015), imitasjon (e.g. Dapretto et al., 2006; Mori et al., 2015), problemløsning (e.g. Liang, 2015) og arbeidsminne (e.g. Narita et al.,

2012; Yanagisawa et al., 2016). I den kognitivistiske litteraturen betegnes arbeidsminne som en overordnet eksekutiv funksjon, som inkluderer både ren korttidshukommelse og responsinhibisjonsevne, men også til en viss grad berører på planleggingsevne og grunnleggende problemløsningsevne. fNIRS-studier som har undersøkt arbeidsminne har oppdaget at personer med ASD viser redusert aktivering i venstre dorsallateral prefrontal korteks under arbeidsminneoppgaver sammenliknet med normalt utviklede personer. Til tross for disse forskjellene i hjerneaktivitet mellom normalt utviklede personer og personer med ASD, har det blitt funnet at personer med ASD presterte like godt på oppgavene som normalt utviklede personene med samme utviklingsalder (Narita et al., 2012; Yanagisawa et al., 2016).

Hjerneaktivitet i noen regioner i prefrontal korteks (PFC), spesielt venstre PFC, har ofte vist seg å korrelere positivt med økt kognitiv mengde under arbeidsminneoppgaver (Molteni et al., 2012). Disse hjerneområdene som har blitt aktivert under arbeidsminneoppgaver har også vist seg å være aktive under rene perseptuelle resonneringsoppgaver. Dette kan kobles til at arbeidsminne og perseptuell resonnering er konseptuelt nært, hvor flere forskere har postulert at arbeidsminne ligger til grunn for perseptuell resonneringsevne og i stor grad "flytende" intelligens generelt (Ackerman, Beier, & Boyle, 2005; Burgess, Gray, Conway, & Braver, 2011; Carpenter, Just, & Shell, 1990; Kane, Hambrick, & Conway, 2005; Süß, Oberauer, Wittmann, Wilhelm, & Schulze, 2002). Flere studier støtter denne antakelsen, for eksempel sammenliknet Burgess et al. (2011) både prestasjon på forskjellige arbeidsminnetester og forskjellige perseptuelle resonneringstester. Ved hjelp av fMRI oppdaget de at både prestasjon og hjerneaktivitet i blant annet bilateral dorsallateral PFC var høyt korrelert med arbeidsminne og perseptuell resonneringsevne. I likhet med arbeidsminneoppgaver har det også blitt oppdaget at personer med ASD presterer jevngodt med normalt utviklede personer på samme utviklingsalder

på perseptuelle resonneringsoppgaver (Bölte et al., 2009; Hayashi et al., 2008; Nader et al., 2016). Dette har ofte blitt rapportert der en har brukt oppgaver slik som matrisedeltesten i Wechsler IQ testene (dvs. WAIS-IV/WISC-IV) eller Raven's Standard Progressive Matriser (RSPM). Selv om en rekke studier har undersøkt hvordan personer med ASD presterer på perseptuelle resonneringsoppgaver, er det sammenliknet relativt få hjerneavbildningsstudier som har undersøkt perseptuell resonnering med tanke på hjerneaktivitet hos personer med ASD. Per i dag er det kun et fåtall fMRI-studier (Sahyoun et al., 2010; Soulières et al., 2009), og ingen fNIRS-studier som har undersøkt dette spesifikt. Det som er interessant er at selv om forskning viser at personer med ASD kan prestere jevngodt med normalt utviklede personer på perseptuelle resonneringsoppgaver, er det allikevel funnet fMRI-resultat som viser annerledes hjerneaktivitet mellom de to gruppene. I en fMRI-studie oppdaget Soulières et al. (2009) at personer med ASD viste høyere occipital aktivitet og lavere medial-posterior parietal -og venstre lateral prefrontal aktivitet under RSPM-oppgaver enn kontrollgruppen med normalt utviklede personer. Her oppdaget forskerne at selv om ASD-gruppen viste annerledes hjerneaktivitet enn kontrollgruppen, presterte de tilsvarende like godt som kontrollgruppen på nøyaktigheten og responstiden på de ulike oppgavene. Liknende resultater har senere blitt bekreftet av Sahyoun et al. (2010), som undersøkte hjerneaktivering hos barn med ASD under billedlige problemløsningsoppgaver. Dette er svært interessante resultater som kan være viktige i å øke forståelsen av de underliggende neurobiologiske prosessene ved ASD.

Det at personer med ASD kan prestere jevngodt eller bedre enn normalt utviklede personer på perseptuelle resonneringsoppgaver kan henge sammen med atferdsmessige funn som viser at personer med ASD viser en økt respondering for ikke-sosiale stimuli, slik som geometriske figurer og mønstre, over sosiale stimuli som ansiktsuttrykk og meningsfulle

kroppsbevegelser (Klin & Jones, 2008; Klin, Lin, Gorrindo, Ramsay, & Jones, 2009; Pierce et al., 2011). Eikeseth (2016) har postulert en ikke-sosial forsterkningshypotese, som forklarer at personer med ASD har en medfødt eller tidlig ervervet preferanse for ikke-sosiale, sensorisk/perseptuelle stimuli, i motsetning til en preferanse for sosiale stimuli som normalt utviklede barn har. Konsekvensene av denne preferansen kan bli at barn med ASD ikke lærer å tolke grunnleggende sosiale signaler slik som normalt fungerende barn på lik alder gjør, og at det dermed oppstår en forsinket utvikling av kommunikasjon og sosiale ferdigheter, samt utvikling av den stereotypiske og repeterende atferden som ofte kjennetegner ASD (Eikeseth, 2016; Klin et al., 2015). Det at personer med ASD presterer jevngodt eller bedre enn normalt utviklede personer på perseptuelle resonneringsoppgaver, vil derfor - i følge den ikke-sosiale forsterkningshypotesen - henge sammen med at personer med ASD har en medfødt eller tidlig ervervet preferanse for perseptuelle mønstre og figurer, og dermed over tid får utviklet sin kompetanse på å analysere slike stimuli bedre enn deres øvrige kognitive nivå skulle tilsi. Dette kan sees på som en kompenseringsmekanisme hos personer med ASD. I utgangspunktet har de fleste personer med ASD større vansker med eksekutivfungering og problemløsning (e.g. Bölte et al., 2009), men de kan kompensere for det på det visuoperseptuelle området (e.g. Soulières et al., 2009) ved at de har videreutviklet sine evner på dette området på grunn av deres medfødte eller tidlig ervervet ikke-sosiale forsterkningspreferanse.

I likhet med ASD-funnene så har studier på personer med hyperkinetisk forstyrrelse (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - ADHD*) funnet at de også kan prestere jevngodt med normalt utviklede personer, men likevel samtidig vise atypisk hjerneaktivitetsmønstre. For eksempel demonstrerte Tamm og Juranek (2012) at barn med ADHD viste redusert hjerneaktivitet i inferior temporal gyrus og lateral occipital korteks under perseptuell

resonneringsoppgaver sammenliknet med normalt utviklede barn. Denne studien var en replikasjon av Eslinger et al. (2009), som undersøkte perseptuelle resonneringsoppgaver, som var liknende Ravens matriser, på normalt utviklede barn og ungdom. Eslinger et al. (2009) fant at perseptuell resonnering over ulike alderstrinn førte til aktivitet i prefrontale regioner, samt occipitale-temporale regioner. De oppdaget også en negativ korrelasjon mellom alder og hjerneaktivitet, der yngre barn fremviste økt aktivitet i frontale områder sammenliknet med de eldre barna. Dette mente de skyldtes at barn, med økt alder, må i mindre grad benytte seg av mer komplekse problemløsningsevner som sitter i frontalappen, og kan heller anvende mer “automatisk” og domene-spesifikke prosesser i occipitale- og temporale områder.

Det hadde vært svært interessant å undersøke om det var mulig å bruke et lignende eksperimentelt oppsett som Eslinger et al. (2009) og Tamm og Juranek (2012) brukte, med fNIRS, for å se om vi kan oppdage forskjeller i hjerneaktivitet mellom barn med ASD og normalt utviklede barn under perseptuelle resonneringsoppgaver. Det at fMRI-studier (e.g. Sahyoun et al., 2010; Soulières et al., 2009) har oppdaget atypisk hjerneaktivitet hos personer med ASD på perseptuelle resonneringsoppgaver kan også være interessant for å øke forståelsen av de underliggende neurobiologiske prosessene ved ASD og tidlig diagnostisering. Allikevel er det vanskelig å undersøke den neurologiske utviklingen til små barn med ASD med hjerneavbildningsteknikker som fMRI på grunnlag av dens begrensninger i bevegelseartefakter og klaustrofobi. På grunn av dette er fNIRS et potensielt alternativ som etterhvert kan vise seg å være et mulig diagnoseverktøy for ASD i tidlig barndom, muligens slik som PET-målinger per i dag brukes for å bistå diagnostiseringen av ulike typer demenssykdommer hos eldre. Tradisjonelt sett er det ulike atferdsmål og metoder som har blitt brukt som nødvendig grunnlagsmateriale for å diagnostisere barn og voksne med autisme. På mange slike atferdsmål forsøker en å undersøke

om barnet eller den voksne fungerer aldersadekvat eller ikke, og hva slags sosiale og kommunikative forstyrrelser han/hun fremviser. fNIRS kan være svært egnet til å studere hjerneaktivitet i forbindelse med nettopp slike atferdsmål. For eksempel kan fNIRS undersøke hjerneaktivitet hos barn med ASD når de er eksponert for ikke-sosiale forsterkere, noe som kan være med på å styrke Eikeseth (2016) sin ikke-sosiale forsterkningshypotese. Ettersom det enda ikke har blitt oppdaget noen spesifikke biologiske årsaker til ASD, kan fNIRS også etterhvert bistå å evaluere den nevrobiologiske effekten av tidlig intensiv opplæring basert på atferdsanalyse (TIOBA) programmer, som per i dag er standardintervensjonen for ASD. Ved å konsolidere hjerneavbildningsteknikker med neurologiske endringer etter å ha lært språk og sosiale ferdigheter hos barn med ASD kan dette etterhvert muligens bekrefte effekten av TIOBA biologisk sett, samtidig som det kan forsøke å belyse hvorfor og hvordan personer med ASD prosesserer perseptuelle, ikke sosiale stimuli.

Den aktuelle studien er en pilotstudie til et større prosjekt som ønsker å se på perseptuell resonneringsevne hos barn med ASD. Hensikten med denne studien er derfor å utvikle og kvalitetssikre et oppsett som siden kan brukes på barn, og etterhvert barn med ASD. Med dette tatt i betraktning er det ønskelig å replisere deler av det eksperimentelle oppsettet til Eslinger et al. (2009) for å undersøke om fNIRS er sensitiv nok til å kunne fungere som et godt alternativ til fMRI for å måle forskjeller i hjerneaktivitet i respons til perseptuell resonnering. På grunn av dette ønsker den aktuelle studien å undersøke to problemstillinger: (1) Er fNIRS sensitiv nok til å kunne oppdage endringer i hjerneaktivitet i prefrontale regioner i respons til perseptuell resonnering? For å undersøke dette utførte vi en tilnærmet replikasjon av det eksperimentelle oppsettet til Eslinger et al. (2009), og i forlengelse Tamm og Juranek (2012), men på normalt utviklede voksne. Målsetningen med dette eksperimentet var å replisere tidligere funn med fMRI

og validerer et enkelt oppsett som kan senere anvendes på barn med ASD og normalt utviklede barn. (2) er fNIRS sensitiv nok til kunne oppdage endringer i hjerneaktivitet i prefrontale regioner i respons til økning i vanskelighetsgraden, og dermed til kognitiv belastningsgrad (*cognitive load*) ved perseptuell resonnering? For å undersøke dette designet vi et nytt eksperimentelt oppsett med perseptuelle resonneringsoppgaver, som også ble testet på normalt utviklede voksne, men med tre forskjellige graderte belastningsgrader. Igjen var målsetningen å replisere tidligere funn gjort med fMRI og validere et oppsett som kan senere brukes med barn med ASD og normalt utviklede barn, for å se forskjeller i hjerneaktivering mellom de to gruppene. Ettersom det er fravær av fNIRS-studier på perseptuell resonnering, samt at Eslinger et al. sitt oppsett ikke er testet med fNIRS eller på barn med ASD tester den aktuelle studien med normalt utviklede voksne først.

Generell metode

Deltakere

Eksperiment 1 besto av seks voksne deltakere i alderen 23-30 år (3 jenter, 3 gutter), som deltok frivillig. Eksperiment 2 besto av fem voksne deltakere i alderen 23-30 år (2 jenter, 3 gutter), som deltok frivillig. Tre av deltakerne i Eksperiment 1 deltok også i Eksperiment 2. Ingen av deltakerne hadde medisinske eller nevrologiske sykdommer, psykiatrisk forhistorie, eller brukte nåværende medisiner som kunne påvirke målingene. Før begge eksperimentene mottok alle deltakerne et samtykkeskjema, hvor de fikk informasjon om studiens innhold, bakgrunn for studien, samt informasjon om mulighet til å trekke seg når som helst i løpet av undersøkelsen (vedlagt kopi av samtykkeskjema i appendiks).

Det ble innhentet muntlig bekreftelse fra REK Sør-Øst, av prosjektets leder, om at de aktuelle pilotstudiene (Eksperiment 1 og Eksperiment 2) ikke var søknadspliktig for REK

godkjenning. Dette fordi det ikke ble innhentet personlige eller identifiserende opplysninger, og fordi den aktuelle forskningen gjelder utvikling og kvalitetssikring av eksperimentelt oppsett.

Setting og Responsdefinisjoner

Studien foregikk i bevegelseslaboratoriet tilhørende Institutt for ergoterapi og ortopedingeniørfag ved Høgskolen i Oslo og Akershus (HiOA), som er i et stort kjellerrom i et bygg i Pilestredet i Oslo. Rommet var normalt temperert, med hvite nøytrale vegger, og godt opplyst med LED taklamper. For å unngå mulige forstyrrelser var unødvendige objekter fjernet fra deltaker sin synsvinkel. Stimuli ble presentert til deltaker via en pc-skjerm, hvor deltakerne ble plassert ved en pult, med ansiktet omtrent 30 cm unna pc-skjermen. Responser under den første undersøkelsen ble målt ved at deltaker trykket på høyre eller venstre piltast på et tastatur tilkoblet computeren. Det ble designet en MATLAB skript for å følge og lagre disse responsene. Responser ved den andre undersøkelsen ble gitt verbalt, hvor eksperimentator noterte svarene manuelt på en egen responsprotokoll på papir.

Måling av hjerneaktivitet

Hjerneaktivitet ble målt ved bruk av NIRSport fNIRS-system (NIRx Medical Technologies Inc.), med et ferdig produsert NIRScap pannebånd (NIRx Medical Technologies Inc.) som hadde ett oppsett med 8 LED lysoptoder (lyskilder) og 7 lysdetektorer. Figur 1.1 er et bilde av NIRScap pannebåndet. Disse lysoptodene sendte ut nær-infrarødt lys på bølgelengder 760- og 850-nm. Detektorene registrerte deretter absorpsjonen av det nær-infrarøde lyset i hemoglobinet. På denne måten ble relative endringer i hjernens oksygenering i spesifikke korteksområder beregnet ettersom oksyHb og deoksyHb absorberes forskjellige i hemoglobin. På pannebåndet var alle sensorer (både kilder og detektorer) plassert med en fast avstand på 30mm fra hverandre. Det aktuelle oppsettet ga totalt 22 kanaler fordelt over PFC. En kanal er en kobling

mellom en lyskilde og en detektor, og representerer også et geografisk overflateområde på korteks som det da måles hjerneaktivitet fra. Sensorene i denne studien var arrangert likt som utformingen vist i Figur 1.2.

Det aktuelle oppsettet med sensorer ga totalt 22 kortikale fokusområder som dekket mesteparten av PFC-området, som samsvar med Brodmannsområdene (*Brodmann's area* - BA) 9, 10, 45, 46, 47, og så vidt den anterior delen av BA 8 og 44, samt den helt distale eller superior-antérieure delen av BA 11 og 12. Figur 2 er en oversikt over de ulike BA i PFC. Sensorene på pannebåndet var tilkoblet fNIRS-systemet ved hjelp av optiske kabler som fulgte med NIRSport systemet. For alle deltakerne ble pannebåndet plassert på hodet i henhold til det internasjonale 10/20 EEG-systemet (Koessler et al., 2009), sentrert etter fidusiale punktene FPz til kilde 7 og kilde 2 til FCz, med hjelp av Polhemus Patriot *digitizer* (Polhemus Inc.). *Digitizer* er et håndholdt apparat som sporet fysiske tredimensjonale punkter, som etterhvert skapte en digital tredimensjonal representasjon av et hode. For å unngå at annet lys skulle forstyrre fNIRS-målingene (lyssaturasjon), ble det plassert en svart hette over pannebåndet. FNIRS-dataen (hjerneaktiviteten) ble tatt opp med NIRStar programvarepakke (NIRx Medical Technologies Inc.), som er et program som registrer endringene i oksyHb og deoksyHb. Begge eksperimentene ble laget og administrert av NIRStim programvarepakke (NIRx Medical Technologies Inc.), som fremviste og holdt orden på stimuliene. Samtlige programvarepakker og begge eksperimentene ble kjørt på en Hewlett Packard 8 GB, 2.10 GHz bærbar pc, som kjører Windows 10. FNIRS-dataen ble målt kontinuerlig gjennom NIRStar synkront med at NIRStim kjørte eksperimentene, og triggere og markører (for de ulike betingelsene) ble automatisk overført fra NIRStim til NIRStar og registrert i datasettet for videre analyse.

Eksperimentelle oppgaver Eksperiment 1

I dette eksperimentet ble det benyttet en type perseptuell resonneringsoppgave inspirert og tidligere brukt av Eslinger et al. (2009), og senere også brukt av Tamm og Juranek (2012). Vi fikk tilgang på et sett med stimuli (oppgavene) fra Tamm og Juranek, samt tillatelse fra dem og Eslinger et al. til å benytte disse i våre studier. Med utgangspunkt i stimuliene fra Eslinger et al. ble det laget noen flere stimuli (oppgaver), samtidig som det ble gjort noen mindre endringer i designet til stimuliene og oppsettet. Utformingen og oppsettingen av stimuli ble gjort med henholdsvis Microsoft Paint og NIRStim programvarepakke.

Prosedyre og Design Eksperiment 1

Eksperiment 1 hadde en paret-studiedesign (repeterende design), og stimuliene bestod av to betingelser: Matching og Perseptuell resonnering. Stimuliene var arrangert i tre sett/blokker, hvor hvert sett besto av åtte etterfølgende Matching-stimuli, deretter åtte etterfølgende Perseptuelle resonnering-stimuli (totalt 16 stimuli/oppgaver per sett), med 10 sekunders eksponeringstid for hver stimulus (totalt 48 stimuli for hele testen: 480 sekunder). I tillegg startet hele testen med 20 sekunder hvilemåling (svart skjerm), som ble gjentatt etter hvert sett (totalt 4 hvilepauser: 80 sekunder). For å oppnå mest mulig reliable målinger ble ikke stimuli i de ulike settene randomisert. Dette var basert på retningslinjer av NIRx Technologies, og erfaringer fra andre studier.

Stimuli i begge betingelsene ble presentert som et mønster med flere små svart/hvitt visuoperseptuelle, eller matrise-, oppgaver, der en av figurene i matrisen mangler. Deltakerne ble instruert til å velge mellom to figurer som ble presentert rett under en matrise av figurer, for å slik fullføre mønsteret. Deltakerne svarte på oppgavene ved å trykke på enten høyre eller venstre piltast for å kunne velge hvilken av de to mulighetene som passet best i forhold til

hovedmønsteret sin form. Perseptuelle resonnering-stimuli besto av geometriske figurer som varierte i form og størrelse, og som krevde perseptuell resonneringsevne for å løse oppgaven (se Figur 2.1 for eksempel på Perseptuell resonnering-stimuli). Utformingen av de perseptuelle stimuliene ble gjort i henhold til retningslinjer og konseptualisering av visuoperseptuelle oppgaver (matriseoppgaver) – især RPM (Raven, 1938; Raven, 1947, 1956; Raven, 1965) fremmet av Carpenter et al. (1990), samt basert på utformingen og graderingen av de perseptuelle resonneringsoppgavene fra Wechsler Matrise-testene (e.g. WAIS-IV: Wechsler, 2008).

Utformingen og belastningsgraderingen av de perseptuelle matriseoppgaver ble gjort ut i fra type manipulasjoner (f.eks. gruppedannelse eller substruksjoner/tillegg), antall transformasjoner eller relasjoner, og/eller antall dimensjoner (f.eks. form, størrelse, semantisk kategori) som den gitte oppgaven inkluderer. Disse oppgavene krevde med andre ord aktiv resonneringsevne. Matching-stimuli besto av geometriske figurer (oppgaver) som derimot ikke krevde aktiv resonneringsevne (se Figur 2.2 for eksempel på Matching-stimuli). Alt som krevdes for å løse matchingoppgavene var å skanne stimuliene visuelt, og deretter velge den stimulusen som var identisk til målstimulusen (dvs. mønsteret), dette fordi hverken type manipulasjon, og antall transformasjoner eller relasjoner forandres fra målstimuli til utvalgsstimuli. I Eksperiment 1 ble de perseptuelle-oppgavene utformet til kun en belastningsgrad, som var relativt enkle.

Før matriseoppgavene ble presentert ble deltakerne vist en kort instruksjon på 10 sekunder. Denne instruksjonen var som følger: “Om litt vil du se forskjellige bilder med mønster på, der en figur mangler. Velg enten HØYRE eller VENSTRE figur nedenfor for å fullføre bildet. Testen vil starte noen sekunder etter denne beskjeden”.

Eksperimentelle oppgaver Eksperiment 2

Eksperiment 2 var en utvidelse av Eksperiment 1, med likt studiedesign, men hvor de perseptuelle resonneringsoppgavene gradvis økte i belastningsgrad. I Eksperiment 2 besto de eksperimentelle oppgavene av tre betingelser: Matching, Perseptuell nivå/belastningsgrad 1, og Perseptuell nivå/belastningsgrad 2. Disse blir videre henvendt som Matching, Perseptuell 1 og Perseptuell 2.

Prosedyre og Design Eksperiment 2

Matching, Perseptuell 1 og Perseptuell 2 besto hver av 12 stimuli, hvor hver stimulus ble presentert i 15 sekunder, etterfulgt av en 5 sekunders hvilepause med svart skjerm mellom hver stimuluspresentasjon (240s per betingelse). Hver betingelse ble presentert som et sett (blokk) med stimuli, og de ble presentert i fast rekkefølge etter belastningsgrad fra lettest til vanskeligst (Matching > Perseptuell 1 > Perseptuell 2). De enkelte stimuliene (oppgavene) i hvert sett ble ikke randomisert, slik at det var mulig å legge inn fem sekunders hvilepause mellom hver stimuli, noe som anbefales i litteraturen (Orihuela-Espina, Leff, James, Darzi, & Yang, 2010; Tak & Ye, 2014).

Stimuli i alle betingelsene ble presentert i form av en matrise hvor figurene var relatert ved visuospatielle eller semantiske forhold. Hver deltakerne ble instruert til å velge den mest passende figuren fra fem valg for å fylle den blanke ruten i matrisen. Oppsettet til problemløsningsmatrisene besto av enten ett nett med fire firkanter eller en rekke med figurer hvor det manglet en figur. Deltaker skulle velge en av fem figurer som lå under matrisen for å fullføre mønsteret. Matchingoppgavene var de enkleste oppgavene, som ikke krevde noen form for aktiv perseptuell resonnering for å løse oppgaven (se Figur 4.1 for eksempel). Her behøvde deltakeren kun å skanne stimuliene i feltet, og velge den figuren som var identisk lik

målstimulusen. De perseptuelle oppgavene var utformet med henhold til de samme retningslinjene og matriseoppgavene som beskrevet ved de perseptuelle oppgavene i Eksperiment 1. Det som skilte Perseptuell 1-og Perseptuell 2-oppgavene fra de perseptuelle oppgavene i Eksperiment 1 var farge, og at de perseptuelle oppgavene økte i belastningsgrad. Perseptuell 1 var tilsvarende lik i belastningsgrad som de perseptuelle oppgavene i det første eksperimentet (se Figur 4.2 for eksempel) mens Perseptuell 2 var ett nivå til to nivåer vanskeligere (se Figur 4.3 for eksempel). Belastningsgraden på de aktuelle oppgavene ble målt ved antall relasjoner som var tilgjengelig og nødvendige for å suksessfullt løse oppgavene, hvor de vanskeligste oppgavene var mer komplekse og krevde flere relasjoner for å kunne løse oppgavene enn de enkleste oppgavene.

Før oppgavene ble presentert ble deltakerne vist en kort instruks på 15 sekunder, som var som følger: “Fyll inn bildet med den figuren som mangler. Hver oppgave varer i 15 sekunder, etterfulgt av 5 sekunder pause. Underveis er det fire lengre pauser. Prøv da å slapp av”.

Dataanalyse: Preprosessering og Nivå 1 Analyse

Data fra begge eksperimenter ble pre-prosessert og analysert med nirsLAB (NIRx Medical Technologies, utgave 06.2017). Det ble gjennomført to forskjellige preprosesserings- og filtreringsanalyser på datasettene til både Eksperiment 1 og 2 på nivå 1 (individnivå - for hver deltaker): med bruk av båndfilter i preprosessering og uten *pre-whitening* i nivå 1 generelle lineære modeller-analyse (GML-analyse), og uten bruk av båndfilter i preprosessering men med *pre-whitening* AR(n) i nivå 1 GLM-analyse. Dette ble gjort etter anbefaling fra NIRx Medical technologies Inc., og ut i fra metodologiske betraktninger gjennomgått i blant annet Barker, Aarabi, og Huppert (2013), som anbefaler å pre-prosessere og analysere datasett uten båndfilter og med *pre-whitening* AR(n) i studier som har betydelig bevegelseartefakter og/eller liten N (få deltakere). Med hensyn til sistnevnte, anbefales det å kompensere for problemet når det benyttes

multiple t-test sammenligninger. Problemet med multiple sammenligninger oppstår dersom gruppeanalyser utføres med liten N, deretter forstørres feilmarginraten ved å kjøre multiple *t*-tester. Dette kan redusere signifikansnivået betraktelig – $p > .05$, og dermed øke sannsynligheten for å begå type-II feil (feilaktig godtakelse av nullhypotesen). GLM er en type multivariant lineær regresjonsanalyse som inkluderer ANOVO, ANCOVA, og MANCOVA, men også andre ordinære regresjonsmodeller slik som *t*-test og *F*-test. *Pre-whitening* er en type GLM-analyse hvor dataen blir filtrert, innen den aktuelle designmatrisen, med koeffisienter tatt fra å modellere den temporale korrelasjonen. Dette gjøres ved å bruke en auto-regressiv (AR) modell som tar høyde for korrelasjonen mellom et utvalg av data i datasettet (i en fNIRS-kanal), og dets naboutvalg (nabokanaler).

Den første serien med nivå 1 GLM-analyser, det vil si med bruk av båndfilter i preprosesseringen og uten *pre-whitening*, fulgte generelle råd for preprosessering og analyse som er gjennomgått i blant annet Orihuela-Espina et al. (2010) og Ye, Tak, Jang, Jung, og Jang (2009). Her ble datasettene pre-prosessert med et båndfilter med en opptaksrate på 7,8 Hz, lav avskjæringsfrekvens på 0,01 Hz, og en høy avskjæringsfrekvens på 0,2 Hz. I den andre serien med analyse, det vil si med *pre-whitening* AR(n), ble datasettene pre-prosessert uten båndfilter. I begge seriene med analyser ble de rå-optiske signalene konvertert til hemoglobin konsentrasjonsforandringer i millimol (mM) gjennom den modifiserte Beer-Lambert loven (Cope & Delpy, 1988). Disse hemoglobin konsentrasjonsforandringene kalles også for hemodynamiske responser. For begge seriene med analyser ble det også valgt å fokusere på oksyHb signalet, ettersom tidligere forskning har oppdaget at dette korrelerer bedre med blodgjennomstrømning og antatt nevronal aktivitet i korteks enn det deoksyHb gjør (Hoshi, 2007; Hoshi, Kobayashi, & Tamura, 2001).

På nivå 1, på begge datasettene, ble det kjørt en toveis (parveis) t -test med en standard signifikansterskel (*threshold*) på $p < 0.05$ mellom de ulike datasettene i Eksperiment 1 og Eksperiment 2. En toveis t -test sammenligner gjennomsnittet av to verdier, i dette tilfellet hjerneaktiviteten mellom to betingelser per kanal, og forteller hvor stor forskjell det er mellom dem (t -verdi), samt hvor sannsynlig det er at denne forskjellen er tilfeldig (p -verdi/signifikans). Litt praktisk forklart, så subtraherer man hjerneaktiviteten i den ene betingelsen med antatt mindre aktivitet (f.eks. Matching), fra hjerneaktiviteten i den andre betingelsen med antatt mer hjerneaktivitet (f.eks. Perseptuell 1). I resultatet er dette presentert som “kontrast” figurer av hjernen/hodet, som angir t -verdi per kanal. Forskjellen i hjerneaktivitet mellom to ulike betingelser kan således være både positiv og negativ.

Dataanalyse: Nivå 2 Analyse

På nivå 2 ble det utført lik analyse som på nivå 1 på begge datasettene. Det vil si en toveis t -test på hver kanal med signifikansterskel på $p > 0.05$ mellom de ulike betingelsene på Eksperiment 1 og Eksperiment 2. Nivå 2 analysene, eller gruppeanalyse, viser hvilke kanaler som er mer eller mindre aktivert mellom to ulike betingelser på tvers av alle deltakerne i hvert eksperiment. Resultatene ble fremstilt likt som på nivå 1, med kontrastbilder i farger som angir t -verdier og om det er økt eller redusert aktivitet i en gitt kanal.

I tillegg til t -test, ble det også kalkulert en gjennomsnittsskåre av alle kanalene, og over alle deltakerne, som viser amplituden i millimol (mM) av den hemodynamiske responsen i oksyHb og deoksyHb for hver betingelse. Dette kalles *Block Averaging*, og ble kalkulert ved å konvertere alle konsentrasjonsråskårene til z -skårer, for å så vise gjennomsnittet av disse over alle kanaler og deltakere. Deretter ble alle kanalene summert sammen slik at vi fikk den “globale” forskjellen i hjerneaktivitet mellom de ulike betingelsene i Eksperiment 1 og 2.

Resultater

Atferdsdata

Eksperiment 1. Skårene under Eksperiment 1 ble vurdert som prosentvis korrekte svar i løpet av Matching-betingelsen og Perseptuell resonnering-betingelsen. Antall korrekte under Eksperiment 1 ble automatisk registrert ved hjelp av MATLAB. På grunn av problemer med MATLAB satt vi kun igjen med tre av deltakerne sine registrerte svar. Svarprosenten lå på 94% korrekte svar under begge betingelsene.

Eksperiment 2. Skårene i Eksperiment 2 ble vurdert som prosentvis korrekte svar under Matching-, Perseptuell 1-, og Perseptuell 2-betingelsen. Svarene ble som nevnt registrert av eksperimentator på et notatark. Deltakerne responderte med gjennomsnittlig 100% korrekte svar på Matching - og Perseptuell 1-betingelsen, mens antall korrekte svar sank til 71% under Perseptuell 2-betingelsen.

fNIRS-data

Gjennomgang av resultatene bekreftet antakelsene til Barker et al. (2013) og rådene fra NIRx, og viste at GLM-analyser gjort uten båndfilter og med pre-whitening AR(n) passet bedre med våre data. Resultatene som følger er derfor fra denne serien med analyser. Ettersom dette er en gruppedesign-studie fremstilles resultatene på gruppenivå.

Eksperiment 1. Analysen på gruppenivå mellom Matching-betingelsen og Perseptuell resonnering-betingelsen (dvs. aktiviteten fra matchingoppgavene minus aktiviteten fra de perseptuelle resonneringsoppgavene) viste ingen signifikante forskjeller på noen kanaler med signifikansterskel $p < .05$. Figur 5.1 viser kontrastbildet av hjernen fra gruppenivå med t -verdier uavhengig av signifikans. Det ble brukt kontrastbilde fra gruppenivå ettersom dette best representerer hjerneaktiviteten fra både individnivå og gruppenivå. Resultatene her viser

hovedsakelig en moderat økt aktivering helt lateralt i høyre frontopolar PFC, som også henviser til lateralt høyre BA 10, litt økt aktivering spredt utover høyre inferior dorsallateral PFC (BA 46) og høyre superior ventrolateral PFC (BA 47), og moderat redusert aktivering i superior høyre dorsallateral PFC (BA 9). *T*-test resultat på individnivå ble ikke rapportert grunnet omfanget på disse resultatene, men det kan nevnes at analysene viste signifikant aktivitet på samtlige deltakere innenfor nevnte kortikale områder med *t*-verdier på +/- 0,4 til 0,6; $p < .05$.

Figur 5.2 er en fremstilling av det globale gjennomsnittet av den hemodynamiske responsen i oksyHb og deoksyHb til de to betingelsene. Perseptuell resonnerings-betingelsen viste en tradisjonell hemodynamisk respons, som vil si økt aktivering representert ved en toppet kurve, mens Matching-betingelsen viste en negativ og paradoksal hemodynamisk respons.

Eksperiment 2. Analysen på gruppenivå mellom Matching-, Perseptuell 1, og Perseptuell 2-betingelsen viste ingen signifikante forskjeller på noen kanaler med signifikansterskel $p < .05$. Igjen ble ikke *t*-test resultatet på individnivå rapportert grunnet dens store omfang, men det rapporteres at individnivåanalysene viste en signifikant økt aktivering på Perseptuell 1 og 2 sammenliknet med Matching, og signifikant økt aktivering på Perseptuell 2 sammenliknet med Perseptuell 1 på samtlige deltakere med *t*-verdier på +/- 0,4 til 2,6, $p < .05$, i de kortikale områdene som nevnes nedenfor i gruppeanalysen. Figur 6.1 er en oversikt over hjerneaktivitet i PFC under gruppeanalysen av de tre betingelsene uavhengig av signifikans. Det ble brukt kontrastbilde fra gruppenivå ettersom dette best representerer hjerneaktiviteten fra både individnivå og gruppenivå.

Gruppeanalysen mellom Matching og Perseptuell 1 viste generelt sett noe mer aktivitet under Perseptuell 1-betingelsen sammenliknet med Matching-betingelsen. Hovedforskjellene i aktivering kan sees som økt aktivitet spredt utover i høyre dorsallateral PFC (Høyre BA 9 og 46),

og redusert aktivering bilateralt i frontopolar PFC (BA 10). Noe mer generell økning i aktivitet ble også oppdaget strekkende ut mot ventrolateral PFC (høyre BA 45), medialt dorsolateral PFC (BA 9), samt moderat redusert aktivitet ved anterior premotor korteks (BA 8).

Analysen mellom Matching og Perseptuell 2 viste samlet sett økt aktivering for Perseptuell 2-betingelsen enn for Matching-betingelsen. De største forskjellene fremviste økt aktivitet lateralt i høyre frontopolar PFC (høyre BA 10), økt aktivitet i høyre superior ventrolateral PFC (høyre BA 45), men redusert aktivitet i frontopolar PFC (BA 10) og bilateralt i anterior premotor korteks (høyre og venstre BA 8). Moderat økt aktivering ble også oppdaget bilateralt i dorsolateral PFC (høyre og venstre BA 9 og 46).

Analysen mellom Perseptuell 1 og 2 viste samlet sett økt aktivering under Perseptuell 2 sammenliknet med Perseptuell 1. Resultatene per kanal/område sees ganske like ut mellom disse to betingelsene. De største forskjellene var substansiell økt aktivering helt lateralt i høyre frontopolar PFC (høyre BA 10), moderat økt aktivering bilateralt i ventrolateral PFC (høyre og venstre BA 45), og i høyre dorsolateral PFC (høyre BA 9), samt redusert aktivering medialt i frontopolar PFC (BA 10). Moderat aktivitet ble også oppdaget lateralt i venstre frontopolar PFC (venstre BA 10), venstre ventrolateral PFC (venstre BA 45), og høyre anterior premotor korteks (høyre BA 8).

Figur 6.2 fremstiller det globale gjennomsnittet av den hemodynamiske responsen under de ulike betingelsene. Den hemodynamiske kurven til både Matching, Perseptuell 1 og Perseptuell 2 tilsvarer en tradisjonell hemodynamisk respons, hvor responskurven til Perseptuell 2 er høyere enn Perseptuell 1, mens responskurven til Perseptuell 1 er noe høyere enn Matching.

Diskusjon

Formålet med denne studien var å undersøke om tidligere funn fra fMRI kunne repliseres med fNIRS, for å etterhvert kunne sette opp ett oppsett som senere kan brukes for å undersøke forskjeller i hjerneaktivering mellom barn med ASD og normalt utviklede barn. På grunnlag av dette adresserte den aktuelle studien to spørsmål: (1) Om fNIRS er sensitiv nok til å kunne oppdage endringer i prefrontale regioner under perseptuelle resonneringsoppgaver, og (2) om fNIRS er sensitiv nok til å kunne oppdage endringer i hjerneaktivitet i prefrontale regioner i respons til økning i belastningsgraden på perseptuelle resonneringsoppgaver. Analysene på gruppenivå mellom de ulike betingelsene i både Eksperiment 1 og 2 viste ingen signifikante forskjeller med signifikansterskel $p < .05$. Om en ser bort fra dette, indikerer resultatene at endringer i hjerneaktivitet mellom matchingoppgaver og perseptuelle resonneringsoppgaver ble oppdaget i PFC, og at aktivering økte lineært med den kognitive belastningsgraden i PFC. Dette støttes av resultat på individnivå, som var signifikant for alle deltakere. Disse resultatene demonstrerer derfor at fNIRS er sensitiv nok til å oppdage nevralt endringer i prefrontale regioner under perseptuelle resonneringsoppgaver og at aktivering øker lineært med den kognitive belastningsgraden.

Resultatene i Eksperiment 1 viste forskjell i rådataaktivitet mellom Matching og Perseptuell resonnering, og det ble funnet signifikante forskjeller mellom de to betingelsene på individnivå. Til tross for dette ble det ikke funnet signifikante forskjeller mellom de to betingelsene på gruppenivå. Om en ser på resultatene uavhengig av signifikansnivå, kan en dog se henholdsvis økt aktivitet lateral i frontopolar PFC under de perseptuelle resonneringsoppgavene sammenliknet med matchingoppgavene. Det ble også oppdaget paradoksale resultater under Matching-betingelsen, hvor den hemodynamiske responsen gikk

under det teoretisk kalkulerte gjennomsnittet. En tradisjonell hemodynamisk kurve representerer vanligvis en økning over dette kalkulerte gjennomsnittet. Likevel tilsier ulike studier at en redusert kurve ikke er unormalt (Orihuela-Espina et al., 2010; Scholkmann et al., 2014). En mulig grunn til dette paradoksale resultatet kan være at matchingoppgavene var for enkle. Det vil si at oppgavene ikke krevde noe frontal aktivitet, men at analysen (den teoretiske kurven som den hemodynamiske responsen blir sammenliknet opp mot) allikevel forventet dette. I rådata resultatene (Figur 5.2) ser det derfor ut som om det er redusert aktivitet når det muligens ikke er det. Denne utfordringen kan også knyttes til angivelsen av hvilepauser i Eksperiment 1 som en egen betingelse i datasettet. I Eksperiment 1 ble det angitt fire hvilepauser. Dette kan også ha påvirket det generelle gjennomsnittet som kalkuleres for den teoretiske hemodynamiske responsen, ettersom den sammenlikner analyser opp mot hvilepausene, og at analysene derfor muligens blir feil. Denne problemstillingen vil dog kun være aktuell for analyse av den hemodynamiske responsen (oksyHb signalet) i betingelser som i utgangspunktet aktiverer i liten grad, og vi kan derfor ha sett en paradoksal effekt av oksyHb signalet i Matching-betingelsen og ikke i Perseptuell resonnering-betingelsen i Eksperiment 1. En annen grunn til de paradoksale oksyHb signalet i Eksperiment 1 kan være at det manglet en tydelig hvilepause mellom hver stimulus, slik at den hemodynamiske responsen ikke fikk normalisert seg før neste stimulus. Ved oppgaver som i utgangspunktet krever lite kognitiv belastning kan dette lede til små, men observerbare forvridninger i datasettet, som igjen kan gjøre at det kalkulerte oksyHb-signalet kan fremstå paradoksalt (Orihuela-Espina et al., 2010).

Resultatene i Eksperiment 2 viste liknende resultater som Eksperiment 1. Det vil si tydelig forskjell i rådataaktivitet mellom de ulike betingelsene og signifikante forskjeller på individnivå, men ikke signifikante forskjeller på gruppenivå mellom betingelsene. Ser en på resultatene til

tross for signifikantnivå kan en likevel se økt aktivitet under Perseptuell 1 og 2 sammenliknet med Matching. Dette tilsier henholdsvis økt hjerneaktivitet i dorsolateral PFC og ventrolateral PFC (Matching/Perseptuell 1), samt økt aktivitet i lateral frontopolar PFC, superior ventrolateral PFC, og dorsolateral PFC (Matching/Perseptuell 2). En ser også økt aktivitet mellom Perseptuell 1 og 2 lateralt i frontopolar PFC, og økt aktivisering i ventrolateral PFC, dorsolateral PFC, og premotor korteks.

Til tross for tydelige signifikante forskjeller mellom matchingoppgavene og perseptuell resonneringsoppgavene på individnivå i begge eksperimentene er det som nevnt ikke signifikante forskjeller på gruppenivå. Den mest nærliggende årsaken til dette er at det er for få deltakere i eksperimentene. Fra deltaker til deltaker vil kanalene ligge noe forskjellige på grunn av fysiske forskjeller i hode- og hjernestørrelse, og dette er noe NirsLAB ikke klarer å rette opp. I kontrast til dette er det allikevel flere fMRI-studier som har fått signifikante resultater til tross for få deltakere (e.g. Jaeggi et al., 2003; Kroger et al., 2002; Rypma, Prabhakaran, Desmond, Glover, & Gabrieli, 1999). fMRI har svært god spatiell oppløsning sammenliknet med fNIRS, og behøver med dette som grunnlag ikke like mange deltakere som fNIRS. I tillegg til dette opererer de statistiske analysene til fNIRS med for streng feilmarginrate, og vi har per i dag ikke tilgang på de statistiske analyseprogrammene som trengs for å kompensere dette. Ved å inkludere mange deltakere i studiene blir ikke argumentene over noe stort problem, men med få deltakere kan det være problematisk å oppnå signifikante resultater.

Visuelle analyser av gjennomsnittlig rådata mellom de to eksperimentene tyder på større aktivitetsforskjell mellom Matching og Perseptuell resonnering på Eksperiment 1 enn det er mellom Matching og Perseptuell 1 på Eksperiment 2. Det er flere mulige alternative forklaringer på disse funnene. For det første kan dette skyldes at forskjeller i kalkulert gjennomsnitt for den

hemodynamiske responsen ble regnet ut fra hele datasettet. I Eksperiment 2 ble det funnet totalt sett større aktiveringer fordi Perseptuell 2-betingelsen hadde større kognitiv belastningsgrad enn øvrige betingelser. Dette kan således ha forskjøvet gjennomsnittet til den hemodynamiske responsen til et høyere nivå, for Eksperiment 2, slik at den moderate forskjellen observert mellom Matching og Perseptuell 1 faktisk fremstår som mindre. Forskjellene i rådatagjennomsnitt og t -verdier i fNIRS analyseres ikke ut i fra noe statistisk referansepunkt, men vurderes opp mot hverandre (Orihuela-Espina et al., 2010; Scholkmann et al., 2014). For det andre var det ulike responser på de to eksperimentene. Responsen under Eksperiment 1 besto av at deltakerne skulle trykke på høyre eller venstre piltast på et tastatur for å velge hvilken stimulus som passet best til mønsteret vist over. Ved Eksperiment 2 besvarte deltakerne responsene verbalt, hvor de skulle velge en av fem mulige alternativer som passet best til matrisen. Det at det var forskjellige responser på de to matchingoppgavene kan være en mulig faktor for aktivitetsforskjeller. For å utelukke eller bekrefte dette kan fremtidig forskning gjennomføre en studie hvor forskjellige responser undersøkes under samme matchingoppgaver. En tredje mulig forklaring på aktivitetsforskjellene kan være grunnet ulike oppsett på de to eksperimentene. På grunn av de paradoksale resultatene i Eksperiment 1 ble oppsettet endret noe til Eksperiment 2, hvor det blant annet ble inkludert fem sekunders pauser mellom hver trial i Eksperiment 2. I Eslinger et al. (2009) sitt oppsett var det opprinnelig 0.875 s med svart skjerm mellom hver stimuluspresentasjon. Dette fikk vi ikke inkludert i Eksperiment 1 ettersom programvaren ikke tillot å programmere inn pauser mellom hver trial, som ikke utgjorde en egen betingelse i seg selv. Anbefaling i litteraturen er at en ikke skal gjøre pauser mellom hver trial til egen betingelse, og vi valgte derfor å ikke inkludere pauser som egen betingelse. Pausen til Eslinger et al. (2009) var uansett så kort, at det virket uhensiktsmessig å kopiere denne pausen, ettersom vi antok at den

hemodynamiske responsen ville falle tilbake til normalisert nivå innen ti sekunder (den tiden stimuluspresentasjonen ble vist på skjermen under Eksperiment 1).

En av problemstillingene til den aktuelle studien var å undersøke om fNIRS var sensitiv nok til å kunne plukke opp aktivitetsforskjeller i PFC under økt kognitiv mengde. Ser vi vekk i fra at funnene våre på gruppenivå ikke ble signifikante, tyder resultatene fra Eksperiment 1 og 2 på at fNIRS skal kunne oppdage forskjeller i aktivitetsmønster i respons til forskjellige kognitive belastningsgrader, om oppgavene er tilpasset til utviklingsnivået og vanskelig nok til å fremkalle den aktuelle hjerneaktiviteten. Om vi ser nøye på forskjellene i aktivitet mellom matching oppgavene og de enkle perseptuelle resonneringsoppgavene under både Eksperiment 1 og 2, så sees det relativt lite forskjell i hjerneaktivitet mellom disse betingelsene. Dette tyder på at belastningsgraden i de perseptuelle oppgavene i Eksperiment 1 og Perseptuell 1 oppgavene i Eksperiment 2 er såpass enkle at de ikke skiller seg aktivitetsmessig (nevروفunksjonelt) fra matchingoppgavene som ikke skal kreve noen form for “aktiv” problemløsning fra deltakerne. Ut ifra resultatene tyder det på at det er først når belastningsgraden skrus opp, i Eksperiment 2, ved Perseptuell 2 oppgavene, at et tydelig skille i aktivitetsmønster oppstår. Den aktive problemløsningsevnen ligger mer i frontallappen, og spesifikt i PFC, mens mer automatiserte og domene-spesifikke prosesser ligger lengere bak i temporallappen. Eslinger et al. (2009) demonstrerte dette, hvor de oppdaget at eldre barn benyttet seg av mer automatiske og domene-spesifikke prosesser som ligger i temporallappen for å løse enkle perseptuelle resonneringsoppgaver, sammenlignet med yngre barn som anvendte mer komplekse problemløsningsevner som ligger mer prefrontalt for å løse disse oppgavene. Dette kan sees opp mot den ikke-sosiale forsterkningshypotesen (Eikeseth, 2016), som på sett og vis predikerer at barn med ASD heller videreutvikler de mer domene-spesifikke områdene i hjernen, og bruker

disse evnene til å kompensere for dårligere aktiv problemløsningsevne som ligger i PFC. Dette kan være en av årsakene til at det er observert redusert aktivitet i PFC, og økt aktivitet i temporallappen hos personer med ASD under perseptuelle resonneringsoppgaver. For å undersøke dette videre kan fremtidige fNIRS-studier se på hjerneaktiviteten hos personer med ASD under perseptuelle resonneringsoppgaver, samt når de blir eksponert for ikke-sosiale stimuli fremfor sosiale-stimuli.

Den aktuelle studien hadde flere begrensninger. Som nevnt var det få deltakere med i studien. Dette kan ha vært årsaken til at det ikke ble oppnådd statistisk signifikans på gruppenivå. Denne utfordringen er godt kjent i litteraturen (Tak & Ye, 2014). På grunn av fNIRS sin relativt svake spatiale oppløsning er det i tillegg vanskelig å bedømme helt spesifikt hvilke anatomiske områder som ble aktivert. Siden fNIRS ikke kan ta godt-oppløselige statiske bilder av hver deltakers hode og hjerne, slik som fMRI kan gjøre, er det vanskelig å korrigere for forskjeller i hjernestørrelse mellom hver deltaker, og således hvor spesifikk hjerneaktivitet oppstår. Dette leder som nevnt til utfordringer i GLM-analyse, især med hensyn til problemet med multiple sammenligninger og feilmarginterskel. Fremtidige fNIRS-studier bør derfor inkludere flere deltakere slik at det blir enklere for analysene å finne signifikante og tydelige lokaliserte forskjeller i hjerneaktivitet. En annen svakhet ved denne studien var at vi kun målte hemodynamisk aktivitet i PFC. På grunn av dette oppstår det begrensninger i å kunne konkludere og evaluere aktivitet ved andre regioner i hjernen. Tidligere fMRI-studier har som nevnt foreslått at den aktive problemløsningsdelen i hjernen ligger i PFC, mens den mer automatiserte og domene-spesifikke delen ligger lengere bak i temporallappen (e.g. Eslinger et al., 2009). Ettersom vi kun fikk målt prefrontal hjerneaktivitet kan vi derfor i teorien ikke si noe om hvilke andre regioner det oppstår hjerneaktivitet i under matchingoppgavene og de enkle perseptuelle

resonneringsoppgavene. For å bekrefte tidligere fMRI-funn om automatiserte prosesser bør derfor fremtidige fNIRS-studier måle hele hodet under liknende studier.

Samtidig er det viktig å ta hensyn til at hvilke måleapparater som benyttes, er knyttet til det som er ønskelig å undersøke. Eksempelvis er det ikke nødvendig å måle hjerneaktivitet i hele skallen om en kun ønsker å se på funksjoner og prosesser som forekommer i frontallappen. Ved måling av sosial ferdighetstrening før og etter et TIOBA-program ville det for eksempel kun vært nødvendig å måle prefrontal aktivitet ettersom det er i denne regionen sosial ferdighetstrening fremkommer. Det er også viktig å ta hensyn til hvem utstyret er planlagt til. Hvis målingene er rettet mot personer med ASD er det lurt å benytte seg av minst mulig påtrengende utstyr. Det utstyret som vi benyttet målte kun frontale regioner, og er mindre belastende å ha på seg enn utstyr som måler hele skallen. Om det er mulig å finne gode resultater med hodebånd som kun måler prefrontalt, er det slik sett bedre enn å benytte seg av fullhodeapparat hos personer med ASD.

I likhet med Eslinger et al. (2009) oppdaget vi økt aktivitet i dorsallateral PFC under perseptuell resonnering ved analysen av Eksperiment 2, men kun moderat/svak dorsallateral aktivitet ved analysen av Eksperiment 1. Dette kan knyttes opp til at det første eksperimentet benyttet svart/hvitt stimuli, mens det andre eksperimentet benyttet fargede stimuli. Vi har ikke klart å finne noen studier som peker på dette som en forklaring, men det kan være en mulig alternativ forklaring på de ulike resultatene. Den frontopolare fordelingen (BA 10) av aktivitet assosiert med økt kognitiv belastningsgrad som vi oppdaget i både Eksperiment 1 og 2 samsvarer med tidligere fMRI-studier om perseptuell resonnering (e.g. Sahyoun et al., 2010; Soulières et al., 2009; Tamm & Juranek, 2012), men også med fNIRS-studier om arbeidsminne (e.g. Molteni et al., 2012).

I konklusjon kan en si at våre funn indikerer at fNIRS er sensitiv nok til å kunne oppdage nevralt forandringer i prefrontale regioner relatert til kognitiv belastningsgrad, om oppgavene er tilpasset til utviklingsnivået. Disse funnene støtter tidligere studier vedrørende bruken av fNIRS som et mulig alternativ til fMRI i studier med personer diagnostisert med ASD. Dette spesielt ettersom fNIRS-utstyret er lett anvendelig, bærbart og enkelt å ta på. Samtidig vil fNIRS-pannebåndet som måler prefrontal aktivitet være lite påtrengende, og derfor svært godt egnet til målinger av sosial ferdighetstrening, imitasjon, problemløsning, og andre ferdigheter og funksjoner knyttet til PFC, før og etter TIOBA programmer. Allikevel bør fremtidige fNIRS-studier også undersøke perseptuell resonnering med fullhodeapparatet. Dette kan blant annet støtte den ikke-sosiale forsterkningshypotesen ved å bekrefte at barn med ASD prosesserer perseptuelle/ikke sosiale stimuli på en annen måte enn normalt utviklede barn.

Referanser

- Ackerman, P. L., Beier, M. E., & Boyle, M. O. (2005). Working memory and intelligence: The same or different constructs? : American Psychological Association.
- Badre, D. (2008). Cognitive control, hierarchy, and the rostro–caudal organization of the frontal lobes. *Trends in cognitive sciences*, 12(5), 193-200.
- Bandettini, P. (2007). Functional MRI today. *International Journal of Psychophysiology*, 63(2), 138-145.
- Bandettini, P. (2009). What's New in Neuroimaging Methods? *Annals New York Academy of Sciences*, 1156(3), 260-293.
- Barker, J. W., Aarabi, A., & Huppert, T. J. (2013). Autoregressive model based algorithm for correcting motion and serially correlated errors in fNIRS. *Biomedical Optics Express*, 4(8), 1366-1379.
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A., & Williams, S. C. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 11(6), 1891-1898.
- Burgess, G. C., Gray, J. R., Conway, A. R., & Braver, T. S. (2011). Neural mechanisms of interference control underlie the relationship between fluid intelligence and working memory span. *Journal of Experimental Psychology: General*, 140(4), 674.
- Bölte, S., Dziobek, I., & Poustka, F. (2009). Brief report: The level and nature of autistic intelligence revisited. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(4), 678-682.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of cognitive neuroscience*, 12(1), 1-47.

- Carpenter, P. A., Just, M. A., & Shell, P. (1990). What one intelligence test measures: a theoretical account of the processing in the Raven Progressive Matrices Test. *Psychological review*, 97(3), 404.
- Cope, M., & Delpy, D. T. (1988). System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 26(3), 289-294.
- Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature neuroscience*, 9(1), 28-30.
- Dinstein, I., Pierce, K., Eyler, L., Solso, S., Malach, R., Behrmann, M., & Courchesne, E. (2011). Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. *Neuron*, 70(6), 1218-1225.
- Eikeseth, S. (2009). Outcome of comprehensive psycho-educational interventions for young children with autism. *Research in developmental disabilities*, 30(1), 158-178.
- Eikeseth, S. (2011). Intensive Early Intervention. In J. Matson, L. & P. Sturmey (Eds.), *International Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders* (pp. 321-338). New York Heidelberg Dordrecht London: Springer Science+BusinessMedia.
- Eikeseth, S. (2016). Psychopathology as a result of selection by consequences exemplified by autism spectrum disorders (ASD).
- Eikeseth, S., Smith, T., Jahr, E., & Eldevik, S. (2002). Intensive behavioral treatment at school for 4-to 7-year-old children with autism: A 1-year comparison controlled study. *Behavior modification*, 26(1), 49-68.

- Eldevik, S., Hastings, R. P., Hughes, J. C., Jahr, E., Eikeseth, S., & Cross, S. (2009). Meta-analysis of early intensive behavioral intervention for children with autism. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 38(3), 439-450.
- Eslinger, P. J., Blair, C., Wang, J., Lipovsky, B., Realmuto, J., Baker, D., Thorne, S., Gamson, S., Zimmerman, E., Rohrer, L. (2009). Developmental shifts in fMRI activations during visuospatial relational reasoning. *Brain and cognition*, 69(1), 1-10.
- Fishburn, F. A., Norr, M. E., Medvedev, A. V., & Vaidya, C. J. (2014). Sensitivity of fNIRS to cognitive state and load. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 76.
- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*, 65(6), 591-598.
- Gallagher, H. L., & Frith, C. D. (2003). Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends in cognitive sciences*, 7(2), 77-83.
- Gilbert, S. J., Bird, G., Brindley, R., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2008). Atypical recruitment of medial prefrontal cortex in autism spectrum disorders: An fMRI study of two executive function tasks. *Neuropsychologia*, 46(9), 2281-2291.
- Green, G. (2011). Early Intensive Behavior Analytic Intervention for Autism Spectrum Disorders. In E. A. M. J. A. Mulick (Ed.), *Behavior Foundations of Effective Autism Treatment* (pp. 183-185). Cornwall on Hudson: NY: Sloan Publishing LLC.
- Hayashi, M., Kato, M., Igarashi, K., & Kashima, H. (2008). Superior fluid intelligence in children with Asperger's disorder. *Brain and cognition*, 66(3), 306-310.
- Hoshi, Y. (2007). Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects. *Journal of biomedical optics*, 12(6), 062106-062106-062109.

- Hoshi, Y., Kobayashi, N., & Tamura, M. (2001). Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *Journal of applied physiology*, *90*(5), 1657-1662.
- Hughes, C., Russell, J., & Robbins, T. W. (1994). Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia*, *32*(4), 477-492.
- Iwanaga, R., Tanaka, G., Nakane, H., Honda, S., Imamura, A., & Ozawa, H. (2013). Usefulness of near-infrared spectroscopy to detect brain dysfunction in children with autism spectrum disorder when inferring the mental state of others. *Psychiatry and clinical neurosciences*, *67*(4), 203-209.
- Jaeggi, S. M., Seewer, R., NirKKo, A. C., Eckstein, D., Schroth, G., Groner, R., & Gutbrod, K. (2003). Does excessive memory load attenuate activation in the prefrontal cortex? Load-dependent processing in single and dual tasks: functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, *19*(2), 210-225.
- Jung, C., Strother, L., Feil-Seifer, D., & Hutsler, J. (2016). Atypical Asymmetry for Processing Human and Robot Faces in Autism Revealed by fNIRS. *PloS one*, *11*(7), e0158804.
- Kane, M. J., Hambrick, D. Z., & Conway, A. R. (2005). Working memory capacity and fluid intelligence are strongly related constructs: comment on Ackerman, Beier, and Boyle (2005): American Psychological Association.
- Kawakubo, Y., Kuwabara, H., Watanabe, K.-i., Minowa, M., Someya, T., Minowa, I., Kono, T., Nishida, H., Sugiyama, T., Kato, N. (2009). Impaired prefrontal hemodynamic maturation in autism and unaffected siblings. *PloS one*, *4*(9), e6881. Someya, Toshikazu
- Kikuchi, M., Yoshimura, Y., Shitamichi, K., Ueno, S., Hiraishi, H., Munesue, T., HiroSawa, T., Ono, Y., Tsubokawa, T., Inoue, Y. (2013). Anterior prefrontal hemodynamic connectivity

- in conscious 3-to 7-year-old children with typical development and autism spectrum disorder. *PloS one*, 8(2), e56087.
- Kita, Y., Gunji, A., Inoue, Y., Goto, T., Sakihara, K., Kaga, M., Inagaki, M., Hosokawa, T. (2011). Self-face recognition in children with autism spectrum disorders: a near-infrared spectroscopy study. *Brain and Development*, 33(6), 494-503.
- Klin, A., & Jones, W. (2008). Altered face scanning and impaired recognition of biological motion in a 15-month-old infant with autism. *Developmental science*, 11(1), 40-46.
- Klin, A., Lin, D. J., Gorrindo, P., Ramsay, G., & Jones, W. (2009). Two-year-olds with autism orient to nonsocial contingencies rather than biological motion. *Nature*, 459(7244), 257.
- Klin, A., Shultz, S., & Jones, W. (2015). Social visual engagement in infants and toddlers with autism: Early developmental transitions and a model of pathogenesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 50, 189-203.
- Koessler, L., Maillard, L., Benhadid, A., Vignal, J. P., Felblinger, J., Vespignani, H., & Braun, M. (2009). Automated cortical projection of EEG sensors: anatomical correlation via the international 10–10 system. *Neuroimage*, 46(1), 64-72.
- Kroger, J. K., Sabb, F. W., Fales, C. L., Bookheimer, S. Y., Cohen, M. S., & Holyoak, K. J. (2002). Recruitment of anterior dorsolateral prefrontal cortex in human reasoning: a parametric study of relational complexity. *Cerebral cortex*, 12(5), 477-485.
- Kuwabara, H., Kasai, K., Takizawa, R., Kawakubo, Y., Yamasue, H., Rogers, M. A., Ishijima, M., Watanabe, K., Kato, N. (2006). Decreased prefrontal activation during letter fluency task in adults with pervasive developmental disorders: a near-infrared spectroscopy study. *Behavioural brain research*, 172(2), 272-277.

- Li, J., Qui, L., Xu, L., Pedapati, E. V., Ericson, C. A., & Sunar, U. (2016). Characterization of autism spectrum disorder with spontaneous hemodynamic activity. *Biomedical Optics Express*, 7(10).
- Li, Y., & Yu, D. (2016). Weak network efficiency in young children with Autism Spectrum Disorder: Evidence from a functional near-infrared spectroscopy study. *Brain and cognition*, 108, 47-55.
- Liang, L.-Y. (2015). *PREFRONTAL CORTEX ACTIVITY DURING RESTING AND TASK STATES AS MEASURED BY FUNCTIONAL NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY*. (Doktorgradsavhandling), University of Delaware, Ann Arbor.
- Luna, B., Minshew, N., Garver, K., Lazar, N., Thulborn, K. R., Eddy, W., & Sweeney, J. (2002). Neocortical system abnormalities in autism An fMRI study of spatial working memory. *Neurology*, 59(6), 834-840.
- Makrygianni, M. K., & Reed, P. (2010). A meta-analytic review of the effectiveness of behavioural early intervention programs for children with autistic spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(4), 577-593.
- Molteni, E., Contini, D., Caffini, M., Baselli, G., Spinelli, L., Cubeddu, R., . . . Torricelli, A. (2012). Load-dependent brain activation assessed by time-domain functional near-infrared spectroscopy during a working memory task with graded levels of difficulty. *Journal of biomedical optics*, 17(5), 0560051-05600511.
- Mori, K., Toda, Y., Ito, H., Mori, T., Mori, K., Goji, A., Hashimoto, H., Tani, H., Miyazaki, M., Harada, M. (2015). Neuroimaging in autism spectrum disorders: 1H-MRS and NIRS study. *The Journal of Medical Investigation*, 62(1.2), 29-36.

- Nader, A.-M., Courchesne, V., Dawson, M., & Soulières, I. (2016). Does WISC-IV underestimate the intelligence of autistic children? *Journal of autism and developmental disorders*, *46*(5), 1582-1589.
- Narita, N., Saotome, A., Higuchi, H., Narita, M., Tazoe, M., & Sakatani, K. (2012). Impaired prefrontal cortical response by switching stimuli in autism spectrum disorders. *Journal of Pediatric Neurology*, *10*(2), 87-94.
- Orihuela-Espina, F., Leff, D. R., James, D. R. C., Darzi, A. W., & Yang, G. Z. (2010). Quality control and assurance in functional near infrared spectroscopy (fNIRS) experimentation. *PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY*, *55*, 3701–3724. doi:10.1088/0031-9155/55/13/009
- Ozonoff, S., & Strayer, D. L. (2001). Further evidence of intact working memory in autism. *Journal of autism and developmental disorders*, *31*(3), 257-263.
- Parens, E., & Johnston, J. (2014). Neuroimaging: Beginning to Appreciate Its Complexities. *The Hasting Center Report*, *44*(2), 2-7.
- Perrey, S. (2008). Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Neuroimaging in the sports sciences*, *45*(4), 289-299.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2008.04.005>
- Peters-Scheffer, N., Didden, R., Korzilius, H., & Sturmey, P. (2011). A meta-analytic study on the effectiveness of comprehensive ABA-based early intervention programs for children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *5*(1), 60-69.
- Pierce, K., Conant, D., Hazin, R., Stoner, R., & Desmond, J. (2011). Preference for geometric patterns early in life as a risk factor for autism. *Archives of general psychiatry*, *68*(1), 101-109.

- Raven, J. C. (1938). Progressive matrices: A perceptual test of intelligence. *London: HK Lewis.*
- Raven, J. C. (1947). Raven Colored Progressive Matrices sets A, Ab, B. H. K. *Lewis: London.*
- Raven, J. C. (1956). Raven Colored Progressive Matrices. . *Psychological Corporation: London.*
- Raven, J. C. (1965). Raven Advanced progressive matrices sets I and II. . *H. K. Lewis: London.*
- Ring, H. A., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Williams, S. C., Brammer, M., Andrew, C., & Bullmore, E. T. (1999). Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism. *Brain, 122*(7), 1305-1315.
- Rypma, B., Prabhakaran, V., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1999). Load-dependent roles of frontal brain regions in the maintenance of working memory. *Neuroimage, 9*(2), 216-226.
- Sahyoun, C. P., Belliveau, J. W., Soulières, I., Schwartz, S., & Mody, M. (2010). Neuroimaging of the functional and structural networks underlying visuospatial vs. linguistic reasoning in high-functioning autism. *Neuropsychologia, 48*(1), 86-95.
- Sanders, J., Johnson, K. A., Garavan, H., Gill, M., & Gallagher, L. (2008). A review of neuropsychological and neuroimaging research in autistic spectrum disorders: Attention, inhibition and cognitive flexibility. *Research in Autism Spectrum Disorders, 2*(1), 1-16.
- Schmitz, N., Rubia, K., Daly, E., Smith, A., Williams, S., & Murphy, D. G. (2006). Neural correlates of executive function in autistic spectrum disorders. *Biological psychiatry, 59*(1), 7-16.
- Scholkmann, F., Kleiser, S., Metz, A. J., Zimmermann, R., Pavia, J. M., Wolf, U., & Wolf, M. (2014). A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *Neuroimage, 85*, 6-27.

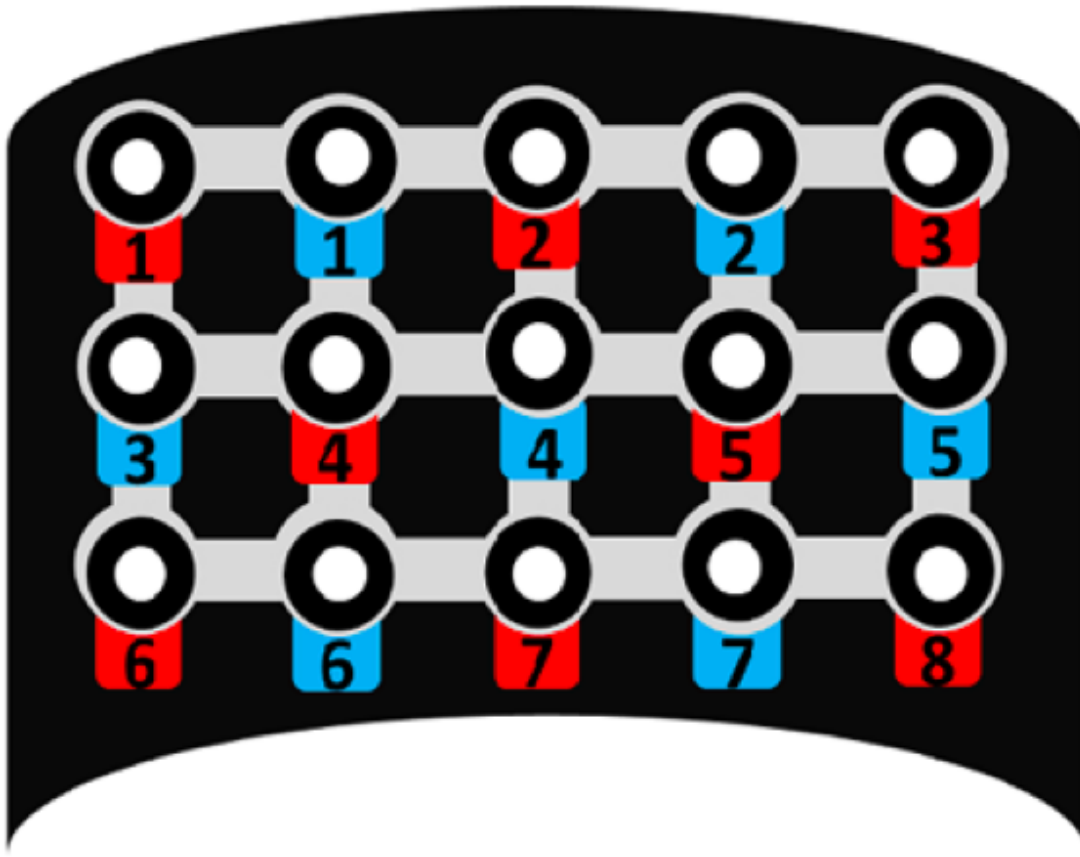
- Soulières, I., Dawson, M., Samson, F., Barbeau, E. B., Sahyoun, C. P., Strangman, G. E., Zeffiro, T. A., Mottron, L. (2009). Enhanced visual processing contributes to matrix reasoning in autism. *Human brain mapping, 30*(12), 4082-4107.
- Süß, H.-M., Oberauer, K., Wittmann, W. W., Wilhelm, O., & Schulze, R. (2002). Working-memory capacity explains reasoning ability—and a little bit more. *Intelligence, 30*(3), 261-288.
- Tak, S., & Ye, J. C. (2014). Statistical analysis of fNIRS data: a comprehensive review. *Neuroimage, 85*, 72-91.
- Tamm, L., & Juranek, J. (2012). Fluid reasoning deficits in children with ADHD: Evidence from fMRI. *Brain research, 1465*, 48-56.
- Tamura, R., Kitamura, H., Endo, T., Abe, R., & Someya, T. (2012). Decreased leftward bias of prefrontal activity in autism spectrum disorder revealed by functional near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 203*(2), 237-240.
- Verhoeven, J. S., De Cock, P., Lagae, L., & Sunaert, S. (2010). Neuroimaging of autism. *Neuroradiology, 52*(1), 3-14.
- Wechsler, D. (2008). Wechsler adult intelligence scale—Fourth Edition (WAIS—IV). *San Antonio, TX: NCS Pearson, 22*, 498.
- Yanagisawa, K., Nakamura, N., Tsunashima, H., & Narita, N. (2016). Proposal of auxiliary diagnosis index for autism spectrum disorder using near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics, 3*(3), 031413-031413.
- Ye, J. C., Tak, S., Jang, K. E., Jung, J., & Jang, J. (2009). NIRS-SPM: statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. *Neuroimage, 44*(2), 428-447.

Zhu, H., Fan, Y., Guo, H., Huang, D., & He, S. (2014). Reduced interhemispheric functional connectivity of children with autism spectrum disorder: evidence from functional near infrared spectroscopy studies. *Biomedical Optics Express*, 5(4), 1262-1274.

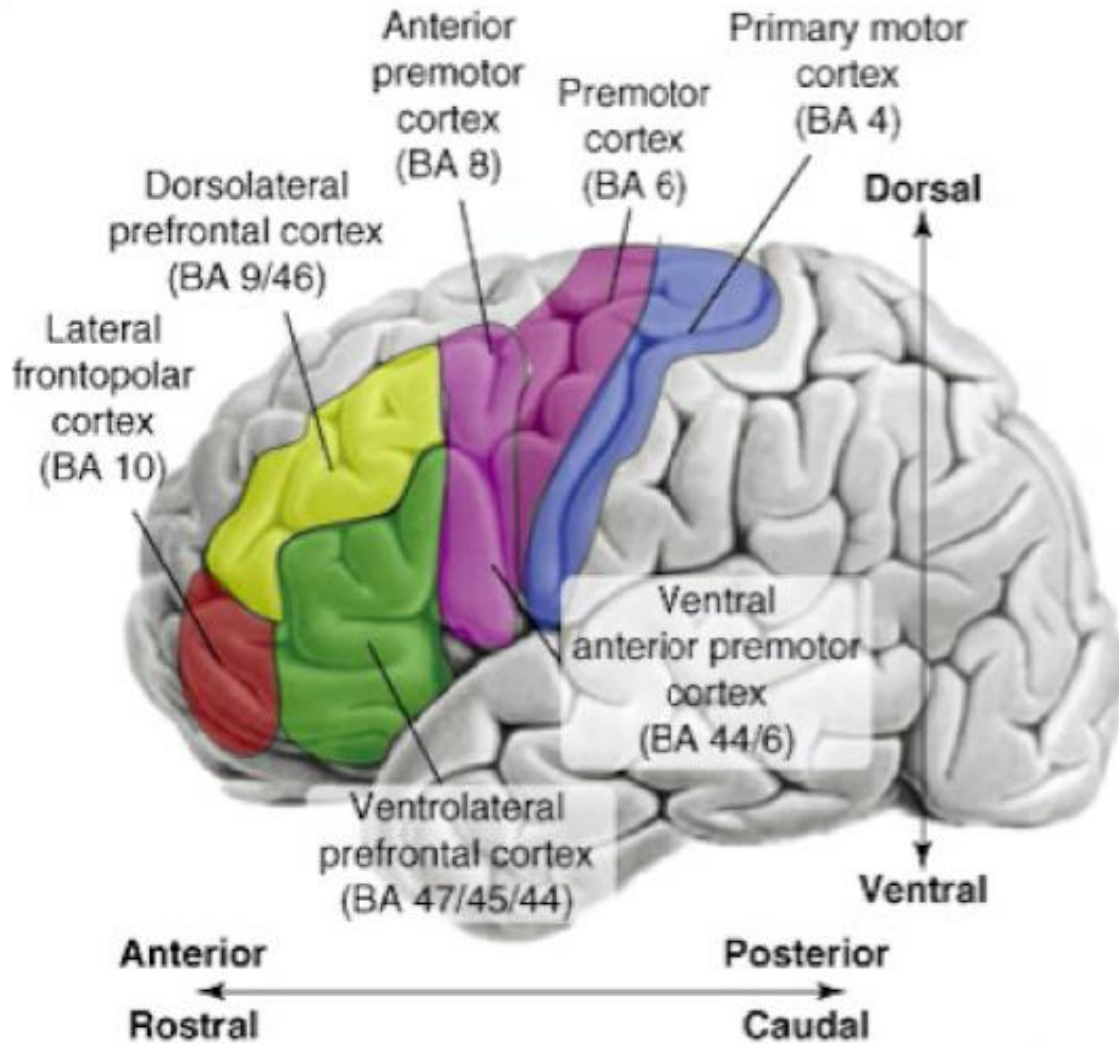
Zhu, H., Li, J., Fan, Y., Li, X., Huang, D., & He, S. (2015). Atypical prefrontal cortical responses to joint/non-joint attention in children with autism spectrum disorder (ASD): A functional near-infrared spectroscopy study. *Biomedical Optics Express*, 6(3), 690-701.



Figur 1.1. NIRScap pannebånd som ble brukt under både Eksperiment 1 og 2. De røde optodene er kilder, mens de blå optodene er detektorer.



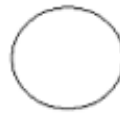
Figur 1.2. Oversikt over optode oppsettet brukt i Eksperiment 1 og Eksperiment 2. De røde tallene er kilder, mens de blå tallene er detektorer.



Figur 2. Oversikt over ge anatomiske områder i prefrontal korteks, og tilhørende Brodmannsområde. BA = Brodmannsområde. Figuren er hentet fra Badre (2008).



LEFT

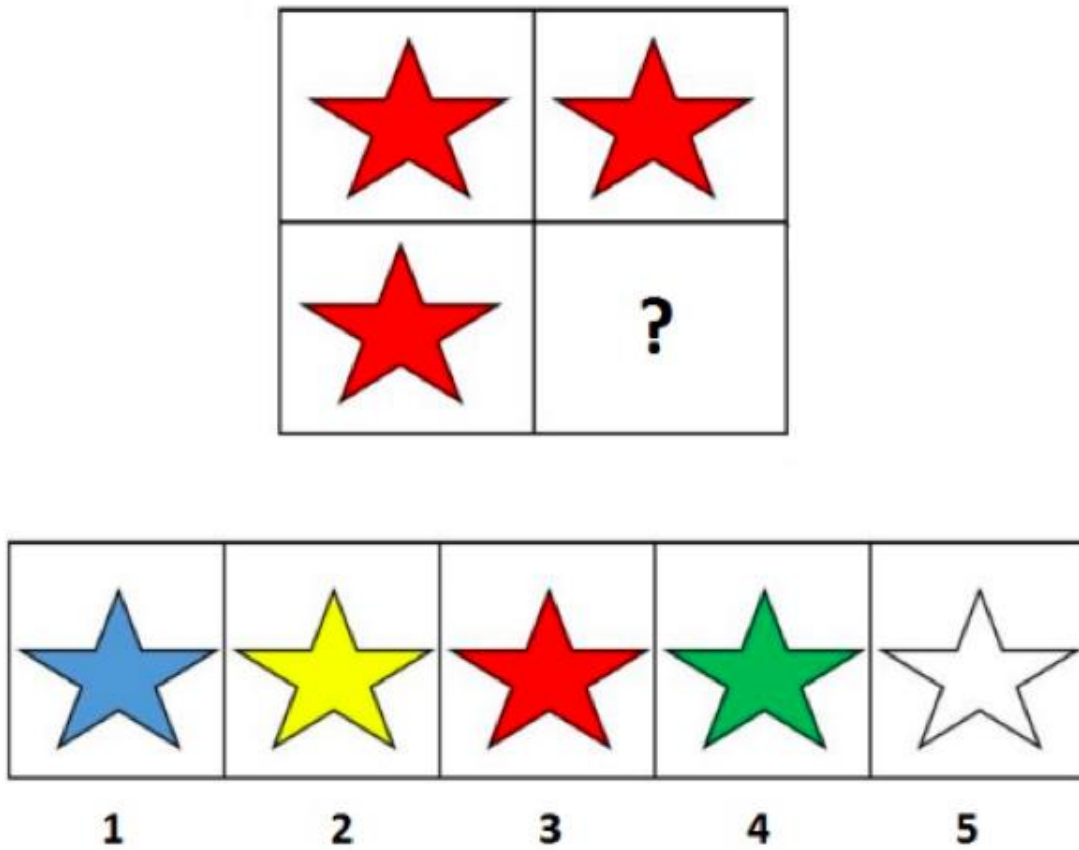


RIGHT

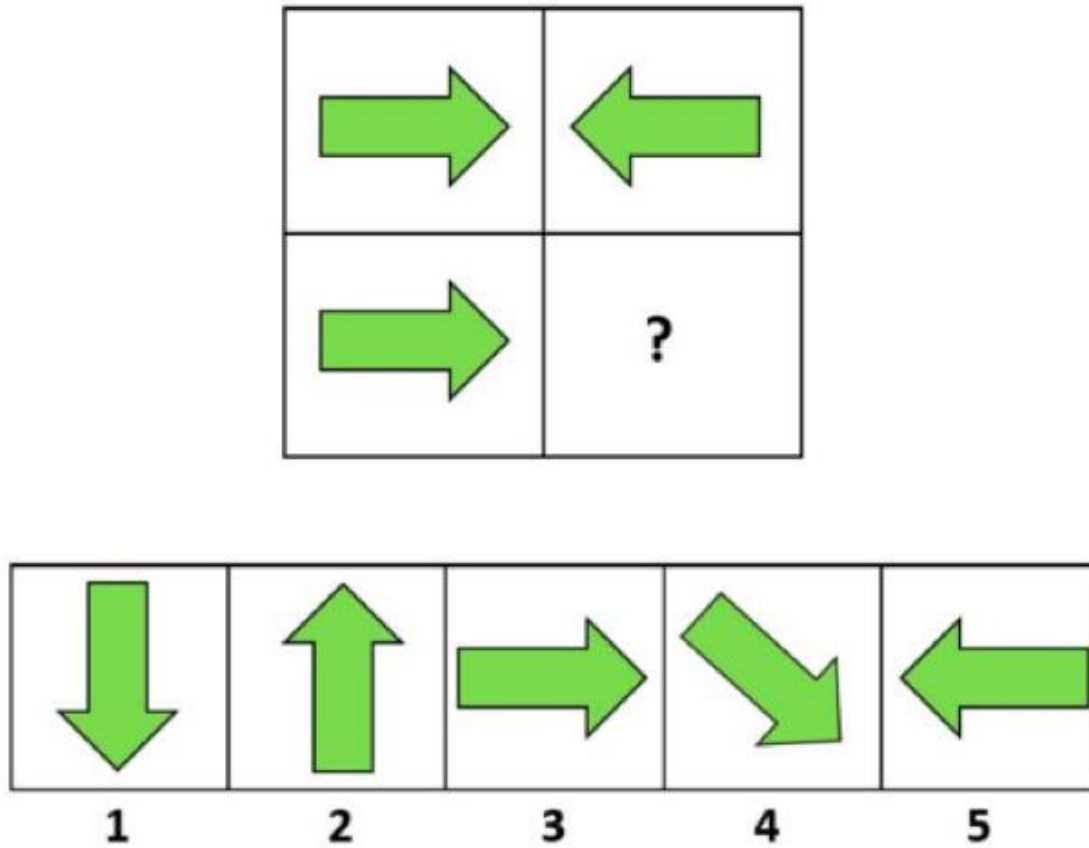
Figur 3.1. Eksempel på Perseptuell resonnering-stimuli i Eksperiment 1. Den eksperimentelle oppgaven krevde perseptuell resonneringsevne for å kunne bestemme hvem av de to valgene (høyre eller venstre) som passet best med mønsteret over.



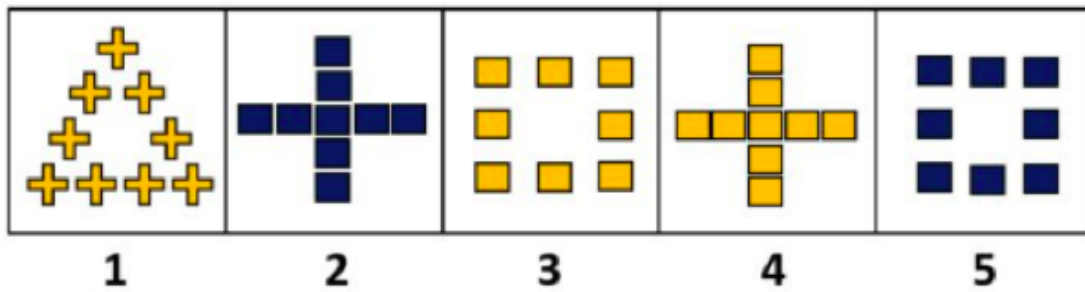
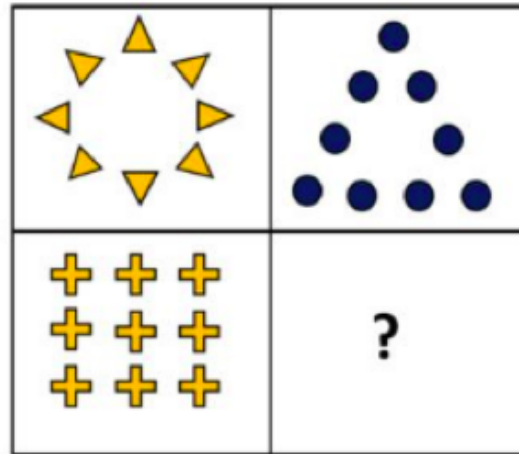
Figur 3.2. Eksempel på Matching-stimuli i Eksperiment 1. Den eksperimentelle oppgaven krevde kun enkel matching for å bestemme hvilken av de to valgene (høyre eller venstre) som passet best til mønsteret over.



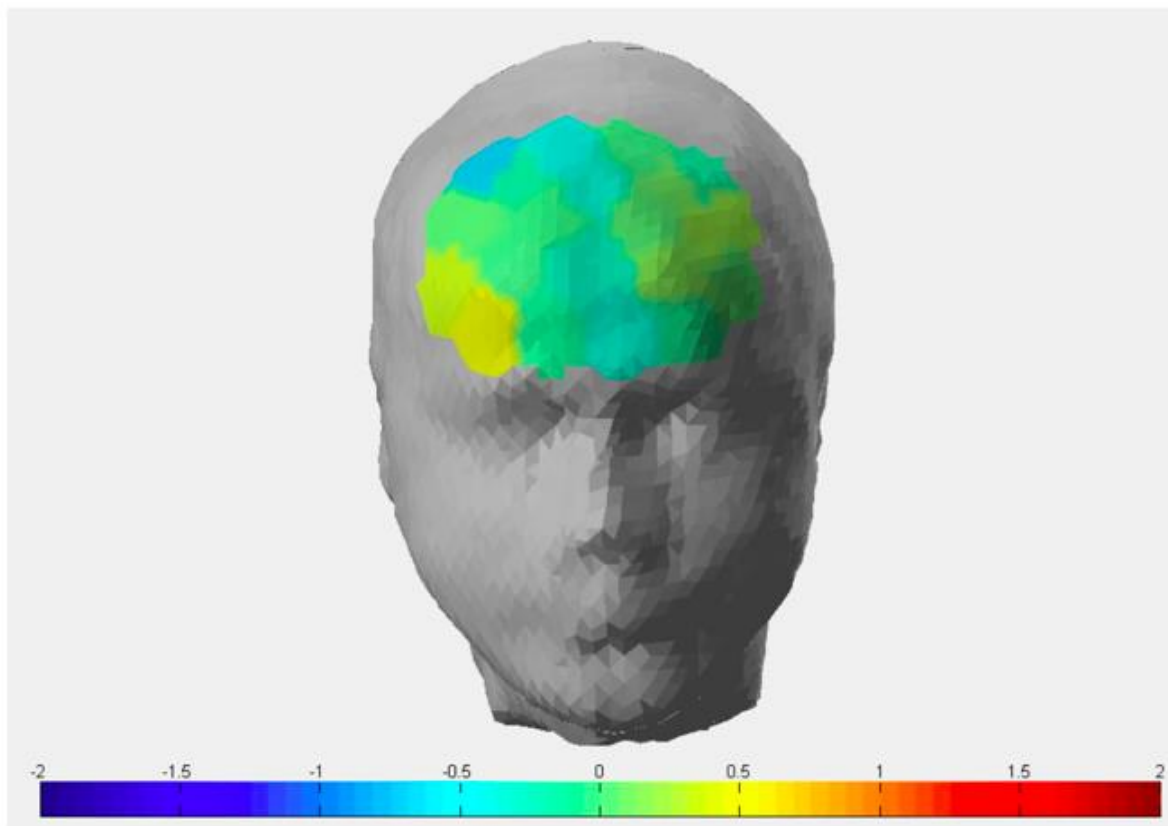
Figur 4.1. Eksempel på Matching-stimuli i Eksperiment 2. Deltakerne ble bedt om å fylle den blanke matrisen (?) med ett av de fem alternativene under.



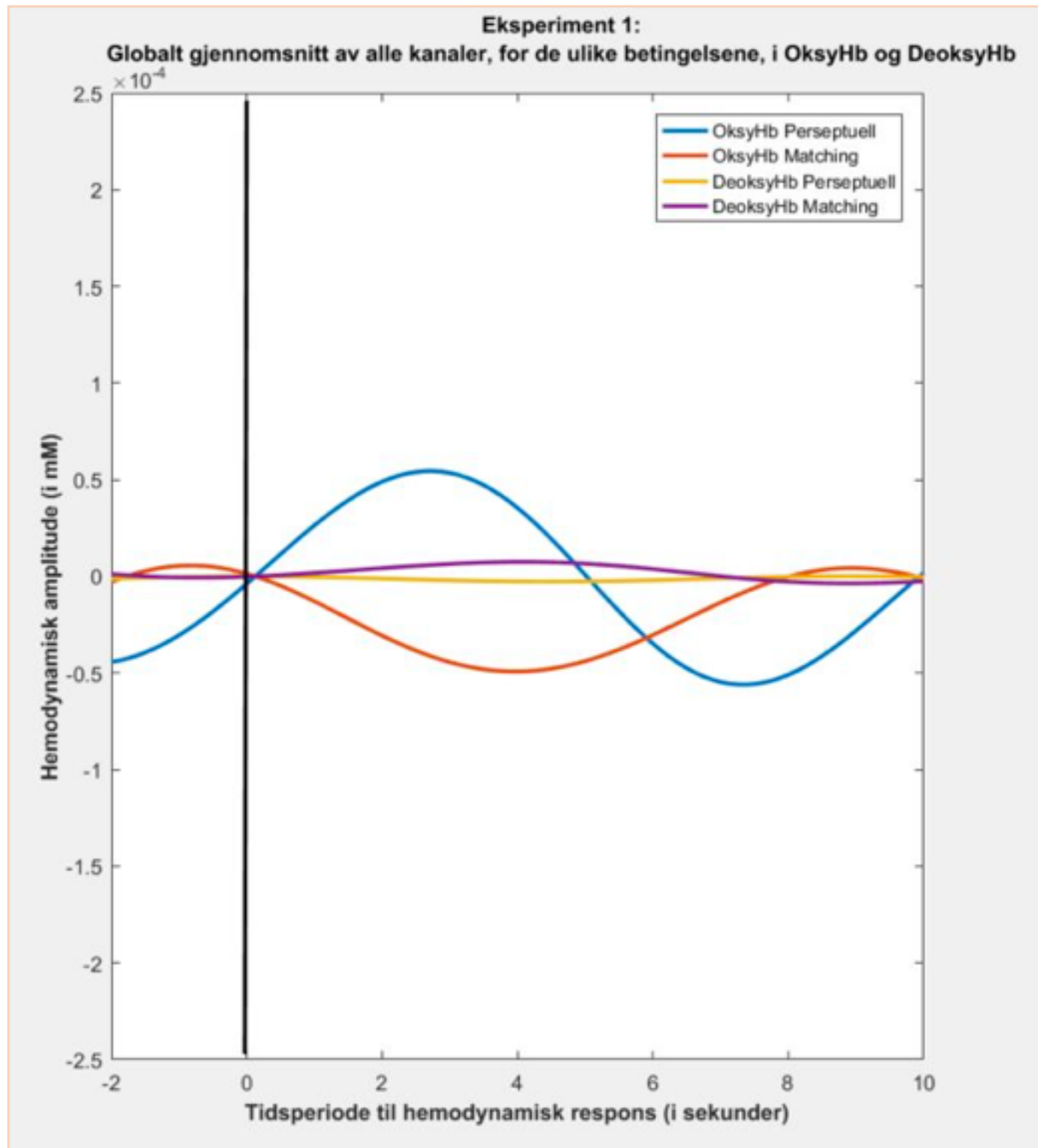
Figur 4.2. Eksempel på Perseptuell 1-stimuli i Eksperiment 2. Deltakerne ble bedt om å fylle den blanke matrisen (?) med ett av de fem alternativene under.



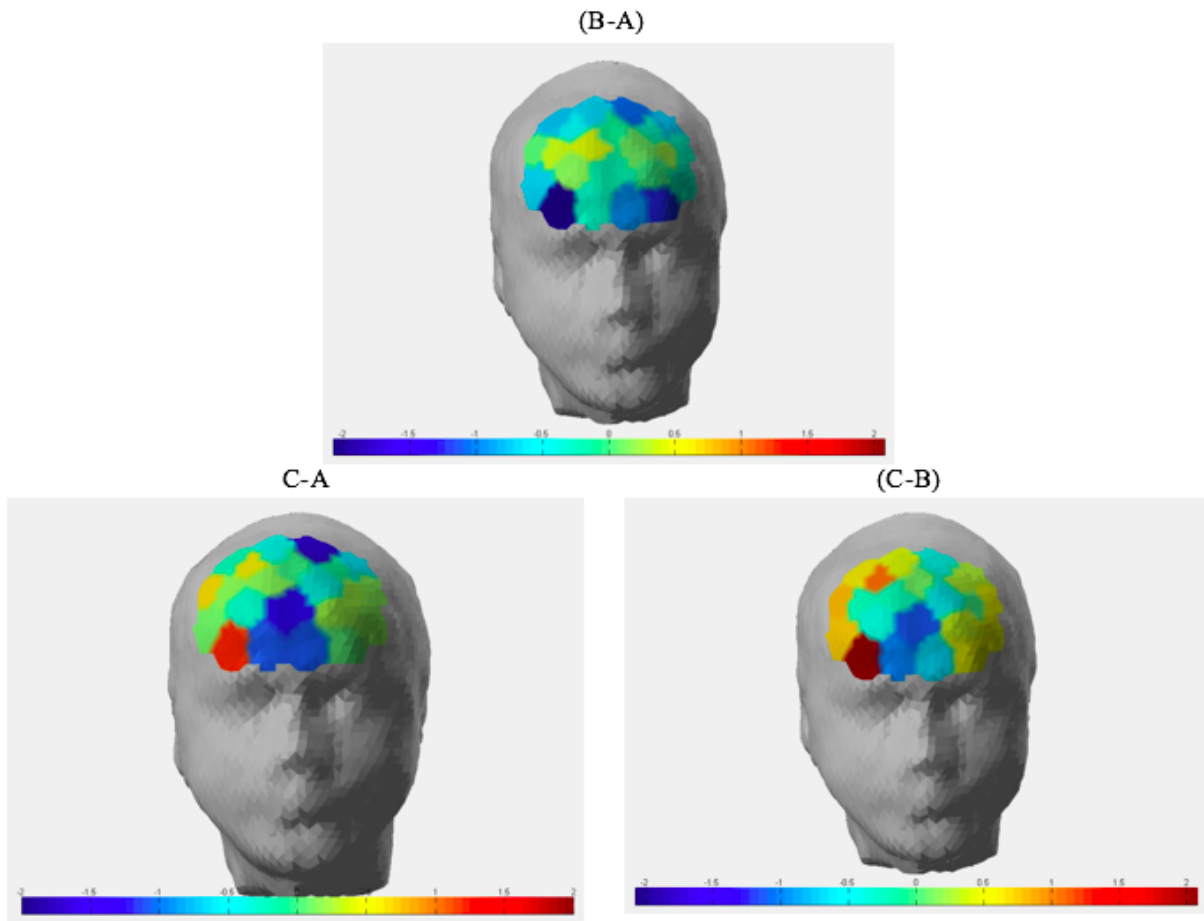
Figur 4.3. Eksempel på Perseptuell 2-stimuli fra Eksperiment 2. Deltakerne ble bedt om å fylle den blanke matrisen (?) med ett av de fem alternativene under.



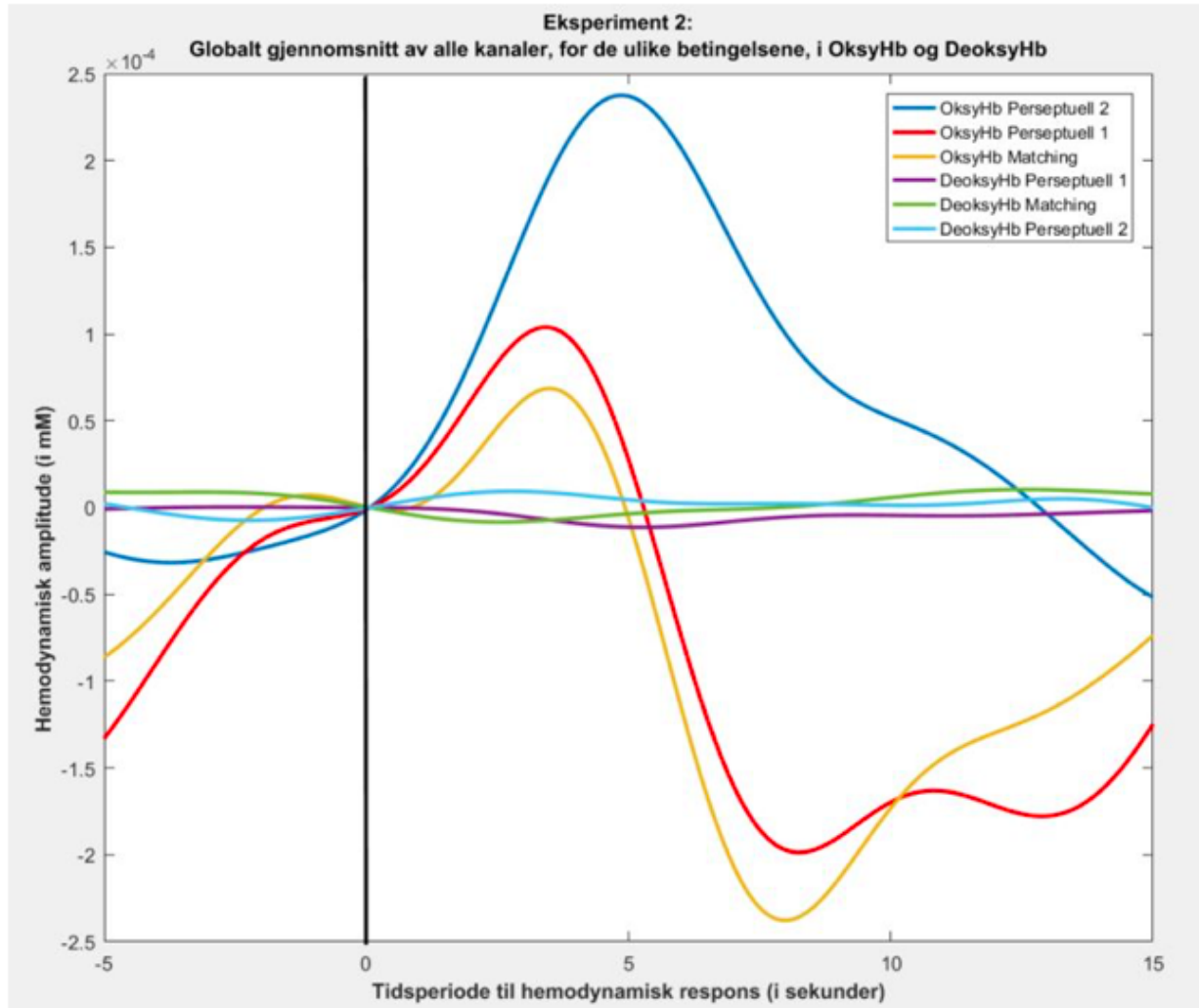
Figur 5.1. Kortikal aktivitet i prefrontal korteks (PFC) under Eksperiment 1. Kontrastfiguren viser ekstrapolerte t-verdier av forskjellen i aktivering mellom Matching og Perseptuell resonnering. T-verdier angis for hver kanal og vises som ulike farger: Grønn farge betyr tilsvarende samme nivå av aktivering mellom Matching og Perseptuell resonnering, gul til rød farge betyr økt aktivering i Perseptuell resonnering sammenliknet med Matching, og lyseblå til blå farge betyr redusert aktivering i Perseptuell sammenliknet med Matching. * T-verdi terskel har blitt satt til ± 2.0 ut fra en best-fit inspeksjon av samtlige t-verdi kontrastfigurer.*



Figur 5.2. Gjennomsnittlig hemodynamisk respons i prefrontal korteks under Matching-betingelsen og Perseptuell resonnerings-betingelsen i Ekperiment 1. Y-aksen viser amplituden på den hemodynamiske responsen i milliMol (mM), mens X-aksen viser tidsperioden for den hemodynamiske responsen. Den svarte streken representerer når stimuli ble presentert. Toppunkt-verdier i mM for oksyHb under Matching er $\sim 0.55 \times 10^{-4}$, og toppunkt-verdier i mM for oksyHb under Perseptuell resonnering er $\sim 0.55 \times 10^{-4}$. OksyHb = Oksygenert hemoglobin. DeoksyHb = Deoksygenert hemoglobin.



Figur 6.1. Kortikal aktivitet i prefrontal korteks (PFC) under Eksperiment 2. Kontrastfiguren viser ekstrapolerte t-verdier av forskjellen i aktivering mellom Matching (A), Perseptuell 1 (B), og Perseptuell 2(C). T-verdier angis for hver kanal og vises som ulike farger: Grønn farge betyr tilsvarende samme nivå av aktivering mellom to betingelser, gul til rød farge betyr økt aktivering i den ene betingelsen (første bokstav) sammenliknet med den andre betingelsen (andre bokstav), og lyseblå til blå farge betyr redusert aktivering i sistnevnte sammenliknet med førstnevnte**. * T-verdi terskel har blitt satt til ± 2.0 ut fra en best-fit inspeksjon av samtlige t-verdi kontrastfigurer. ** Sammenlikningen av to betingelser er lik som i Eksperiment 1, men her gjøres det mellom tre ulike betingelser, parveis, noe som gir tre ulike kontrastfigurer.*



Figur 6.2. Gjennomsnittlig hemodynamisk respons i prefrontal korteks under Matching-, Perseptuell 1-, og Perseptuell 2-betingelsene i Eksperiment 2. Y-aksen viser amplituden på den hemodynamiske responsen i milliMol (mM), mens X-aksen viser tidsperioden for den hemodynamiske responsen. Den svarte streken representerer når stimuli ble presentert. Topppunkt-verdier for oksyHb under matching = $\sim 0,69 \times 10^{-4}$; under Perseptuell 1 = $\sim 1,04 \times 10^{-4}$; og under Perseptuell 2 = $\sim 2,40 \times 10^{-4}$. OksyHb = Oksygenert hemoglobin. DeoksyHb = Deoksygenert hemoglobin.

Appendiks

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

”Pilotstudie av fNIRS undersøkelse av kortikale aktivitetsmønstre knyttet til perseptuell resonnering”

Bakgrunn og formål med prosjektet

Formålet med studien(e) er å undersøke det nevrobiologiske utgangspunktet ved perseptuell, ikke-verbal, problemløsningsevne med bruk av en ny hjerneavbildningsteknikk, kalt funksjonell nær-infrarød spektroskopi (fNIRS). Videre ønsker vi å undersøke i hvilken grad våre resultater med fNIRS samsvarer med tidligere funn gjort med funksjonell Magnetresonanstomografi (fMRI).

Det aktuelle prosjektet er en del av en masteroppgave ved fakultetet for adferdsvitenskap på høgskolen i Oslo og Akershus, og videre av det en del av et større Ph.D.-prosjekt av stipendiat Philip Wigglesworth ved HiOA som har som formål å studere samspillet mellom hjerneaktivitet og atferd hos barn med autismspekter forstyrrelser (ASD). Ettersom det studie er pilotering, forespørres voksne personer i alderen 25 +/- 5 år.

Hva er fNIRS

fNIRS er en non-invasiv hjerneavbildningsteknikk. *Non-invasiv* betyr at avbildningsteknikken ikke krever noe form for medisinsk inngrep, som injeksjon med sprøyte, eller medfører fare for skade eller smerte for deltakere. fNIRS utstyret er lett anvendelig og bærbart. I tillegg har utstyret høy toleranse for kroppsbevegelser under målinger

fNIRS undersøker hjerneaktivitet ved å sende infrarødt lys ca 3 – 5 cm ned gjennom skallen og øvre lag av korteks (hjernebarken), via lysoptoder som er plassert på en lue eller et hodebånd, og så måle lokale forskjeller i mengden lys som absorberes av både oksygenert og de-oksygenert hemoglobin (blod). Ut fra det som er kjent som det nevrovaskulære koblingsprinsipp, så vet man at økt hjerneaktivitet henger sammen med økt nivå av oksygenert, og redusert nivå av deoksygenert blod, i lokalt hjernevev.

Hva innebærer deltakelse i studien?

Pilotstudien består av å gjennomføre en enkel problemløsningstest, mens hjerneaktivitet på frontallappen måles med fNIRS.

Testen består flere små og enkle visuelle matriseoppgaver. Hver enkel oppgave består av et bilde med flere figurer på, enten i svart og hvitt eller i farger, og der en figur mangler. Under dette bildet vil du se to ekstra figurer. Hver oppgave går ut på å velge hvilken av disse to ekstra figurer som passer inn i det større bildet ovenfor. Oppgavene har to vanskelighetsgrader: enkel

matching oppgave, som er lettest, og resonneringsoppgave som er vanskeligst. Det er like mange av hver oppgave. Hele undersøkelsen tar ca. 20 minutter å gjennomføre.

Hva skjer med informasjonen om deg?

For den aktuell pilotstudien så vil det ikke innhentes personopplysninger om deg, utenom at du underskriver på et samtykkeskjema. Dette samtykkeskjema vil oppbevares låst i et sikret skap. Med hensyn til selve undersøkelsen innhenter vi kun informasjon om alder, kjønn, og håndpreferanse. Alle innhentede opplysninger vil bli behandlet konfidensielt. De eneste som vil ha tilgang til opplysningene og målingene vil være prosjektgruppen, bestående av to veiledere og en student.

Deltagere vil kun være gjenkjennelig i masteroppgaven og evt publikasjon indirekte ved deres aktuelle skåre på testen. Ingen navn eller andre personopplysninger vil bli benyttet i publikasjon.

Prosjektet skal etter planen avsluttes 15.09.2017. Alle personopplysninger og datamaterialet slettes ved prosjektslutt.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien, og du kan når som helst trekke ditt samtykke uten å oppgi noen grunn. Dersom du trekker deg, vil alle opplysninger om deg bli slettet, se i bort ifra dine målinger hvis disse allerede inngår i analysert gruppedata. Dersom du ikke ønsker å delta i studien, eller bestemmer deg for å trekke deg ved en senere anledning vil ikke dette påvirke ditt forhold til lærere eller andre personer ved din aktuelle utdanningsinstitusjon.

Dersom du ønsker å delta eller har spørsmål til studien, ta kontakt med Kristine Ryen ved mail: kristine.solbrekke.ryen@hioa.no eller ved telefon: 93476635. Veileder Philip Wigglesworth kan nås på mail: philip.wigglesworth@hioa.no

Samtykke til deltakelse i studien

Jeg har mottatt informasjon om studien, og er villig til å delta

....., Oslo

(Signert av prosjektdeltaker, dato)