

# Otizmlı Çocuklarda Beyin Difüzyon Tensör Görüntüleme Parametreleri ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Brain Diffusion Tensor Imaging Parameters and Effectivity in Children with Autism

Serpil KURTCAN 

Bezmalem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Otizmlı çocuk olgularda beyin hem sağ ve hem de sol tarafında ki beyin sapı, projeksiyon, asosiyasyon ve kommissural fiberlerinden elde edilen ADC (apparent diffusion coefficient), FA (fractional anisotropy), AD (axial diffusivity) ve RD (radial diffusivity) gibi Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) parametrelerinde beyin her iki tarafı arasında farklılık olup olmadığını belirlemeyi ve aynı zamanda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Çalışmaya dahil edilen otizm tanılı 30 olgu ve 16 sağlıklı kontrol grubunun Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve DTG bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Kontrol grubuna göre, otizmlı olgularda sağ ve sol inferior fronto-okspital fasikülden elde edilen ADC değerleri daha yüksek, sağ internal kapsül anterior bacağı, sağ eksternal kapsül, sağ inferior fronto-okspital fasikül, sağ kortikospinal traktus, sağ forseps majör ve korpus kallozum genu düzeyinden elde edilen FA değerleri daha düşüktü. Sağ singulumdan elde edilen RD değerleri sol singulumunkinden daha yüksekti. Kontrol grubuna göre sağ ve sol forseps majör düzeyinden elde edilen AD değerleri daha düşük, sol forseps majör düzeyinden elde edilen RD değerleri daha yüksekti.

**Sonuç:** Otizmlı çocuklarda beyin farklı lokalizasyonlarında özellikle limbik sistem yapılarında saptanan DTG parametrelerindeki değişiklikler otizmde izlenen sosyal ve iletişimsel bozukluklarla ilişkilendirilebilir. Beyinde birçok farklı lokalizasyonun etkilendiği heterojen bir hastalık olan otizmlı olguların takibinde DTG yardımcı yöntem olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Otizm, difüzyon tensör görüntüleme, ADC, FA, RD

### ABSTRACT

**Objective:** To determine whether there were diffusion tensor imaging (DTI) changes [ADC (apparent diffusion coefficient), FA (fractional anisotropy), AD (axial diffusivity) ve RD (radial diffusivity)] between two cerebral hemispheres among children with autism in both right and left brainstems, association, projection, and commissural fibers and to compare these findings with those of normal healthy subjects.

**Methods:** Thirty children with autism and 16 age-matched healthy control subjects were included, and their Magnetic Resonance Imaging (MRI) and DTI findings were retrospectively evaluated.

**Results:** ADC values obtained from the right and left inferior fronto-occipital fasciculus were higher in the autistic subjects than in the control group. FA values obtained from the anterior limb of the right internal capsule, right external capsule, right inferior fronto-occipital fasciculus, right corticospinal tractus, right forceps major, and genu of the corpus callosum were lower in the autistic subjects than in the control group. RD values obtained from the right cingulum were higher compared with those from the left cingulum. AD values obtained from the right and left forceps major were lower, and RD values obtained from the left forceps major were higher in the autistic subjects compared with the control group.

**Conclusion:** In subjects with autism, DTI parameter changes demonstrated in various brain regions, especially in the limbic system, may be attributed to the social and communication impairment in autism. DTI may be used as an assisting method in autism, which is a heterogeneous disease affecting many locations in the brain.

**Keywords:** Autism, diffusion tensor imaging, ADC, FA, RD

### Giriş

Otizm spektrum bozuklukları (OSB), tekrarlayıcı ve sıradan davranışların yanısıra konuşma ve sosyal iletişimde bozulma ile karakterize nörogelişimsel durumları içermektedir (1). OSB prevalansı çocuklarda 6/1000'dir (2).

Otizm spektrum bozukluğu olan olgularda sosyal ve iletişimsel bozuklukların limbik yapılarda oluşan anormalliklere bağlı geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (3, 4). Singulat gyrus ve orbitofrontal korteks gibi limbik sistem yapıları kişinin kendinin farkında olması ve başkalarının davranışlarını anlama kapasitesinin gelişimine katkıda bulunmaktadır (5, 6).

**Cite this article as:** Kurtcan S. Evaluation of Brain Diffusion Tensor Imaging Parameters and Effectivity in Children with Autism. *Bezmalem Science* 2018; 6(4): 283-7.

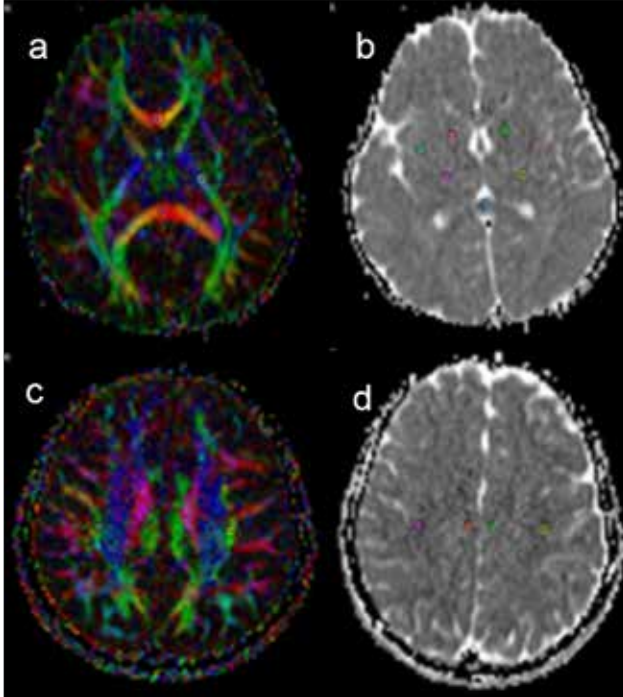
**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Serpil KURTCAN, Bezmalem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: s.kurtcan@hotmail.com

©Telif Hakkı 2018 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.  
©Copyright 2018 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 24.05.2017  
Kabul Tarihi / Accepted: 23.10.2017

Amigdala ve hipokampus ise duygusal olaylarla ilişkili hafızanın depolanması, yüz tanıma ve görsel ipuçlarının işlenmesinde görev almaktadır (7). Bu açıdan OSB'li olgularda sosyal, bilişsel ve etkin fonksiyonlar üzerine bu bölgelerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, otizmin erken dönem sosyal bozukluklarının sosyal- bilişsel iletişimden sorumlu frontal lobun belirli bölgelerinde saptanan anormalliklerle ilişkili olduğunu gösteren bir takım yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları bulunmaktadır (8, 9).

Son yıllarda, Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) ve fonksiyonel MRG gibi ileri görüntüleme teknikleri ile otizmlilerde beyinlerinde farklı loblar ve hemisferlerde bağlantıyı sağlayan asosiasyon ve komissural fiberler gibi bağlantı yollarında mevcut bir takım bozukluklar olduğunu belirleyen çalışmalar mevcuttur (10, 11). Ancak tarama protokolleri, görüntülerin işlenmesi ve analiz metodlarının standardize olmayışı ile olguların değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdeki değişkenlikler ve heterojeniteye bağlı literatürde görüntüleme bulguları arasında bir takım tutarsızlıklar olduğu belirtilmektedir (12). Çalışmamızda, daha detaylı olarak otizmlilerde çocuk olgularda beyin hem sağ ve hem de sol tarafında beyin sapı, projeksiyon, asosiasyon ve komissural fiberleri gibi beyaz cevher traktlarından elde edilen ADC (apparent diffusion coefficient), FA (fractional anisotropy), AD (axial diffusivity) ve RD (radial diffusivity) değerlerinde her iki taraf arasında farklılık olup olmadığını belirlemeyi ve aynı zamanda sağlıklı kontrol grubunun bulguları ile karşılaştırmayı amaçladık.



Şekil 1. a-d . Difüzyon Tensör Görüntüleme; Renkli FA ve ADC haritalamasında ROI'lerin yerleştirilmesi gösterilmektedir. Internal kapsül anterior ve posterior bacağı eksternal kapsül, korpus kallozum genu ve splenium (a, b), singulum ve süperior longitudinal fasikül (c, d)

## Yöntemler

Retrospektif çalışmaya otizm tanısı olan 30 olgu (25 erkek ve 5 kadın ) ve 16 sağlıklı kontrol (12 erkek, 4 kadın ) dahil edilmiştir. Otizmlilerde yaş aralığı 3-14 yıl, sağlıklı kontrol grubunda 3-13 yıl idi.

Kontrol grubu klinik özgeçmişinde herhangi bir özellik bulunmayan, baş ağrısı sebebi ile polikliniğe başvuran fiziksel muayenesi ve çekilen MRG'si normal olarak raporlanan sağlıklı olgulardan oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen otizmlilerde olguların ve sağlıklı kontrol grubunun kranyal MRG ve DTG değerlendirmesi Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Radyoloji Bölümü arşivinden retrospektif olarak yapıldı. Çalışma Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 26.04.2017, No: 7583).

## Görüntüleme yöntemi

Görüntüleme, kafa koilinin kullanıldığı 1,5-T MRG sistemi ile gerçekleştirilmiştir (Siemens, Avanto, Erlangen, Germany). Rutin MRG protokolü spin-eko T1- ağırlıklı (TR: 550 ms, TE: 20 ms; kesit kalınlığı, 5 mm; FOV, 240x240 mm<sup>2</sup>; matrix, 125x256), T2-ağırlıklı (TR:4530 ms, TE:100 ms; kesit kalınlığı,5 mm; FOV, 240x240 mm<sup>2</sup>; matrix, 211x384) ve FLAIR (TR: 8000 ms, TE: 90 ms, TI: 2500 ms; kesit kalınlığı, 5 mm; FOV, 240x240 mm<sup>2</sup>; matrix, 140x256) görüntülerden oluşturuldu. Ardından TR/TE, 6000/89 ms; matrix, 128x128; FOV, 230x230 mm<sup>2</sup>; kalınlığı kesit, 5 mm; kesitler arası boşluk, 1,5 mm; kesit sayısı, 20; uzaysal çözünürlük, 1,54 olarak belirlenen single-shot eko-planar sekansa, 2 farklı b değerinde (b=0 ve b=1000 s/mm<sup>2</sup>), 30 farklı difüzyon duyarlı gradient uygulanarak DTG elde edilmiştir. DTG de elde edilen bilgiler işlenmek üzere Leonardo konsoluna (software version 2,0, Siemens) aktarılarak takibinde DTG parametreleri (ADC, FA, AD, RD) otizmlilerde beyinde belirlenen alanlardan hem sağ hem de sol tarafta ölçüldü. Kontrol grupta DTG parametrelerinin sağ ve sol hemisferden ölçülen değerlerinin ortalaması alındı.

## Region of interest (ROI) analizi

Otizmlilerde organik beyin bozukluğunu dışlamak için çekilen MRG sonrası alınan DTG'de belirlenen beyin sapı, projeksiyon, asosiasyon ve komissural fiberleri gibi beyaz cevher traktlarından (singulum, süperior longitudinal fasikül, inferior fronto-oksipital fasikül, forseps minör ve majör, eksternal kapsül, internal kapsül anterior ve posterior krusu, kortiko spinal trakt) lokalizasyonlarından hem sağ hem de sol kesimden ve korpus kallozum genu ve splenium bölümünden ROI kullanılarak ADC, FA, AD ve RD değerleri ölçüldü. ROI' ler seçilen bölgenin boyutuna bağlı olarak 10 ve 40 mm<sup>2</sup> arasında değişen boyut aralığında dikkatli bir şekilde elle çizilmiştir (Şekil 1).

## İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences version 17.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) istatistik

paket programı kullanılarak yapılmıştır. Otizmliler ve sağlıklı kontrol grubundan elde edilen ADC, FA, AD ve RD değerlerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir.

## Bulgular

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, otizmlilerde sağ ve sol inferior fronto-okspital fasikül ( $p=0,03$ ), elde edilen ADC değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Otizmlilerde sağ internal kapsül anterior bacağı ( $p=0,001$ ), sağ eksternal kapsül ( $p=0,001$ ), sağ inferior fronto-okspital fasikül ( $p=0,001$ ), sağ kortikospinal traktus ( $p=0,001$ ), sağ forseps majör ( $p=0,03$ ) ve korpus kallozum genu ( $p=0,003$ ) düzeyinden elde edilen FA değerleri kontrol grubunkinden daha düşüktü.

Sağ singulumdan elde edilen RD değerleri sol singulumdan elde edilenden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p=0,011$ ). Sağ ve sol forseps majör düzeyinden elde edilen AD değerleri kontrol grubunkinden daha düşüktü ( $p=0,048$ ,  $p=0,046$ ). Sol forseps majör düzeyinden elde edilen RD değerleri kontrol grubunkinden daha yüksekti ( $p=0,030$ ) (Tablo 1).

**Table 1.** Otizmliler ve kontrol grubunda beyin farklı alanlarından elde edilen FA, ADC, AD ve RD değerleri

Lokalizasyon	Otizm	Kontrol
	FA	FA
Sağ İKAB	0,45±0,09	0,59±0,12
Sağ EK	0,38±0,09	0,49±0,09
Sağ İFOF	0,52±0,07	0,63±0,09
Sağ KST	0,56±0,12	0,72±0,07
Sağ FM	0,61±0,17	0,71±0,12
KK genu	0,76±0,09	0,83±0,05
	ADC	ADC
	( $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )	( $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )
Sağ İFOF	0,90±0,07	0,84±0,09
Sol İFOF	0,94±0,12	0,84±0,09
	AD	AD
	( $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )	( $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )
Sağ FM	1,43±0,24	1,54±0,15
Sol FM	1,40±0,22	1,54±0,15
	Otizm	Kontrol
	RD ( $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )	RD ( $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )
Sağ singulum	0,63±0,09	0,58±0,11
Sol singulum	0,53±0,12	0,58±0,11
Sol FM	0,58±0,12	0,48±0,17

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

ADC: apparent diffusion coefficient; FA: fractional anisotropy; AD: axial diffusivity; RD: radial diffusivity; İKAB: internal kapsül anterior bacağı; EK: eksternal kapsül; İFOF: inferior fronto-okspital fasikül; KST: kortikospinal traktus; FM: forseps majör; KK: korpus kallozum

Diğer alanlardan elde edilen DTG parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

## Tartışma

Difüzyon Tensör Görüntüleme beyindeki beyaz cevher traktlarının yapısal integrasyonunu değerlendirmek ve aksonal veya myelin hasarı gibi mikroyapısal düzeydeki patolojik değişiklikleri tanımlamak için kullanılabilen bir metodur. DTG ile birim hacimdeki suyun difüzyonunun yönü ve derecesi hakkında kantitatif bilgi edinilerek beyaz cevher bütünlüğü değerlendirilir (13). DTG parametrelerinden olan ADC dokudaki su moleküllerinin difüzyonunun büyüklüğünü gösterirken, FA beyaz cevherde myelinizasyon, aksonal çap ve fiber yoğunluğunu yansıtır (14, 15). Suyun difüzyonunun yönünü gösteren AD aksonal parçalanma, filamentlerin birikmesi ve mikrotübül düzenlemesindeki bozulma ve ekstraselüler mesafenin genişlemesinden etkilenirken, aksonal demetlere dikey olan difüzyonu yansıttığı düşünülen RD ağırlıklı olarak beyaz cevherdeki myelin tarafından etkilenir (16, 17).

Beyinde dört majör lobun tümünün yani frontal, temporal, parietal ve oksipital lobun bağlantısını sağlayan tek fasikül inferior fronto-okspital fasiküldür (18). Bu fasikül yaygın şekilde sosyal beyin olarak adlandırılan sosyal bilginin işlenmesi için tüm komponentleri bağlamada önemli rol oynar. Bu yüzden otizm spektrum bozukluğu olanlarda, daha yüksek oranda izlenen inferior fronto-okspital fasikülde sapmalar ile uzun bağlantı yollarında yaygın biçimde bozuklukların oluştuğu hipotez edilmiştir. Yapılan DTG çalışmalarında bu yolağın elde edilen FA değerlerinde saptanan azalma bu hipotezi desteklemektedir (12). Jou ve ark. (12) çalışmalarında tüm majör traktların etkilendiğini ancak tüm traktlarda etkilenmenin eşit olmadığını rapor etmişlerdir. Onlar voksel olarak en büyük sayıda etkilenen trakt olarak forseps minörü, takibinde sağ ve sol inferior fronto-okspital fasikülünü belirtmektedirler. Ayrıca sağ inferior fronto-okspital fasikülünün daha ciddi şekilde etkilendiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda otizmlilerde sağ ve sol inferior fronto-okspital fasikülünde artmış ADC değerleri ile sağ inferior fronto-okspital fasikülde azalmış FA değerleri saptadık. Bilateral saptanan bu bulgular otizmlilerde myelin kaybı veya dismyelinizasyon ile fiber integrasyonunda bozulma gibi mikroyapısal değişiklikleri gösterebilir.

Literatürde korpus kallozum fiberlerinde saptanan FA değerlerinde azalmanın sonucu otizmlilerde korpus kallozumun da etkilendiği belirtilmektedir (19). Kumar ve ark. (1) çalışmalarında da otizm spektrum bozukluğu olanlarda sağ singulum, uncinat fasikül ve arkuat fasikül ile korpus kallozumda azalmış FA değerleri saptadıklarını rapor etmişlerdir. Ogur ve ark. (11) çalışmalarında beyindeki interhemisferik bilgi akışını sürdüren en geniş aksonal yolağın korpus kallozum genu ve spleniumunda azalmış FA değerlerini belirtirken, bazı çalışmalar korpus kallozumun özellikle anterior kesiminin etkilendiğini bununla prefrontal bölgede ki hasarın sonucu olabileceğini göstermişlerdir (20). Bu bulgular

otizmlilerde korpus kallozum etkileniminin sosyal defisit, tekrarlayıcı davranışlar ve duyuşsal anormalliklerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda otizmlilerde sağ forseps majör ve korpus kallozum genusunda azalmış FA değerleri, hem sağ ve hem de sol forseps majör düzeyinde azalmış AD değerleri ve sol forseps majör düzeyinde artmış RD değerleri ile sağ singulumdan elde edilen RD değerleri sol singulumla göre daha yüksek saptandı. Assis ve ark. (21) çalışmalarında, çok sayıda uzun beyaz cevher traktlarında, korpus kallozumun tümünde, bilateral posterior talamusta ve optik trakta azalmış FA, aynı zamanda bu bölgelerde artmış RD değerleri ile çoğu asosiyasyon ve projeksiyon fiberlerinde artmış MD değerleri saptadıklarını ve bunların myelinizasyon defektini gösterdiğini rapor etmişlerdir. Onlar aynı zamanda bu bölgelerde AD değerlerinde önemli farklılık saptamamışlardır (21). Çalışmamızda sağ hemisferde daha belirgin olmak üzere saptanan azalmış FA ve AD değerleri ile artmış RD değerleri myelinizasyon ve akson sayısında azalma ile aksonal integrasyon ve organizasyonunda bozulmayı gösterebilir.

Kumar ve ark. (1) otizmlilerde kortikospinal traktın etkilenmeyeceği hipotezini öne sürerek çalışmalarında kontrol trakt olarak araştırdıklarını rapor etmişlerdir. Ancak literatürde projeksiyon fiber traktı olarak kortikospinal traktın etkilendiğini belirten çalışmalar mevcuttur (10, 12). Biz de çalışmamızda projeksiyon traktı olarak sağ kortikospinal traktta azalmış FA değerleri ve sağ eksternal kapsülde azalmış FA değerleri saptadık. Ayrıca çalışmamızda sağ internal kapsül anterior bacağındaki FA değerlerini kontrol gruba göre daha düşük saptandı. Literatürde Ogur ve ark. (11) otizmlilerde sağ internal kapsülün anterior bacağından elde ettikleri FA değerleri ile stereotipik davranış ve letarji arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Bu da genel bir görüş olan internal kapsülün davranışsal ve entellektüel semptomlardan sorumlu olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızın en önemli sınırlaması otizmlilerde olgu sayısının az olmasıdır. Diğer önemli bir sınırlama da retrospektif çalışma olması nedeniyle nörolojik bulgular ve nöropsikiyatrik testler ile DTG bulguları arasında korelasyon olup olmadığı açısından değerlendirme yapılmamış olmasıdır.

## Sonuç

Otizmlilerde çocuklarda beynin farklı lokalizasyonlarında özellikle limbik sistem yapılarında saptanan DTG parametrelerindeki değişiklikler otizmde izlenen sosyal ve iletişimsel bozukluklarla ilişkili olabilir. Beyinde birçok farklı lokalizasyonun etkilendiği heterojen bir hastalık olan otizmlilerde olguların takibinde DTG yardımcı yöntem olarak kullanılabilir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Bezmialem Vakıf University (2017/7583).

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The author declared that this study has received no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nden (2017/7583) alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Kumar A, Sundaram SK, Sivaswamy L, Behen ME, Makki MI, Ager J, et al. Alterations in frontal lobe tracts and corpus callosum in young children with autism spectrum disorder. *Cereb Cortex* 2010; 20: 2103-13. [CrossRef]
2. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet* 2009; 374: 1627-38. [CrossRef]
3. Damasio AR, Maurer RG. A neurological model for childhood autism. *Arch Neurol* 1978; 35: 777-86. [CrossRef]
4. Courchesne E, Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15: 225-30. [CrossRef]
5. Mega MS, Cummings JL, Salloway S, Malloy P. The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 315-30. [CrossRef]
6. Mundy P. Annotation: the neural basis of social impairments in autism: the role of the dorsal medial-frontal cortex and anterior cingulate system. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44: 793-809. [CrossRef]
7. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 2000; 12: 1-47. [CrossRef]
8. Carper RA, Courchesne E. Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 126-33. [CrossRef]
9. Chandana SR, Behen ME, Juhász C, Muzik O, Rothermel RD, Mangner TJ, et al. Significance of abnormalities in developmental trajectory and asymmetry of cortical serotonin synthesis in autism. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 171-82. [CrossRef]
10. Itahashi T, Yamada T, Nakamura M, Watanabe H, Yamagata B, Jimbo D, et al. Linked alterations in gray and white matter morphology in adults with high-functioning autism spectrum disorder: a multimodal brain imaging study. *Neuroimage Clin* 2014; 7: 155-69. [CrossRef]
11. Ogur T, Boyunaga OL. Relation of behavior problems with findings of cranial diffusion tensor MRI and MR spectroscopy in autistic children. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 5621-30.
12. Jou RJ, Mateljevic N, Kaiser MD, Sugrue DR, Volkmar FR, Pelphrey KA. Structural neural phenotype of autism: preli-

- minary evidence from a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1607-13. [\[CrossRef\]](#)
13. Feldman HM, Yeatman JD, Lee ES, Barde LH, Gaman-Bean S. Diffusion tensor imaging: a review for pediatric researchers and clinicians. *J Dev Behav Pediatr* 2010; 31: 346-56. [\[CrossRef\]](#)
  14. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Boudos R, DuBray MB, Oakes TR, et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *Neuroimage* 2007; 34: 61-73. [\[CrossRef\]](#)
  15. Hüppi PS, Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 489-97. [\[CrossRef\]](#)
  16. Schwartz ED, Cooper ET, Fan Y, Jawad AF, Chin CL, Nissanov J, et al. MRI diffusion coefficients in spinal cord correlate with axon morphometry. *Neuroreport* 2005; 16: 73-6. [\[CrossRef\]](#)
  17. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage* 2002; 17: 1429-36. [\[CrossRef\]](#)
  18. Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H. Anatomic dissection of the inferior fronto- occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex* 2010; 46: 691-9. [\[CrossRef\]](#)
  19. Frazier TW, Hardan AY. Ameta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 935-41. [\[CrossRef\]](#)
  20. Poustka L, Jennen-Steinmetz C, Henze R, Vomstein K, Haffner J, Sieltjes B. Fronto-temporal disconnectivity and symptom severity in children with autism spectrum disorder. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13: 269-80. [\[CrossRef\]](#)
  21. Assis ZA, Bagepally BS, Saini J, Srinath S, Bharath RD, Naidu PR, et al. Childhood autism in India: A case-control study using tract-based spatial statistics analysis. *Indian J Psychiatry* 2015; 57: 272-7. [\[CrossRef\]](#)