مقاله مروری

نظریه جهان سخت: نگاهی نو به عملکرد مغز و نقش آمیگدال در اختلالات طیف اوتیسم

شهره رحیمیان[1]، سید امیر امین یزدی[2*]، ایمان الله بیگدلی[1]، محمدامین عدالتمنش[3]

۱- گروه روانشناسی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۲- گروه روانشناسی مشاوره و تربیتی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۳/۰۴ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۴/۰۹

چکیده

مقدمه: در اختلالات طیف اوتیسم، نقش نقایص کارکردی مانند کم-کنشوری در لوب فرونتال یا هیپوکامپ و آمیگدال با فرضیه کنترل بالا-پایین یا کاهش پیوندهای کارکردی مغزی موردتوجه نظریاتی مانند تئوری ذهن یا کارکردهای اجرایی بوده اما یافته‌های جدید در حوزه نوروربیولوژی و علوم اعصاب این نظریات را به چالش کشیده و زیربنای ارائه نظریه جدید جهان سخت از هنری مارکرام در سال ۲۰۰۷ شده که معتقد است هسته اصلی اختلال، بیش-کنشوری، بیش-انعطاف پذیری و بیش-واکنش پذیری در یک مسیر کنترل پایین-بالا در ریزمدارهای مغزی است. در مطالعه حاضر به ابعاد مختلف این نظریه، شواهد تجربی و چالش‌ها و انتقادات پیش روی آن پرداخته‌شده است.

نتیجه‌گیری: آشنایی با این نظریه علاوه بر ایجاد گستره پژوهشی جدید و توجه به مکانیسم‌های زیربنایی مغزی، ممکن است به تشخیص زودهنگام اختلال و پیشنهادهای درمانی کارآمد در حوزه پزشکی، روانشناسی و سایر حوزه‌های مربوط منجر شود.

کلمات کلیدی: اختلالات طیف اوتیسم، نظریه جهان سخت، بیش-کنشوری مغز، نقص بازداری آمیگدال، مدل حیوانی VPA

مقدمه

اختلالات طیف اوتیسم (ASD)، یکی از انواع اختلالات عصبی تحولی با شالوده وراثتی قوی است که نشانه‌های آن شامل الف) اختلال فراگیر در ارتباط و تعامل اجتماعی (social interaction) و ب) الگوهای رفتار، تمایلات و یا فعالیت‌های محدود و تکراری است که از اوایل کودکی وجود دارند و عملکرد روزانه را محدود یا مختل می‌سازند (۱). متأسفانه شیوع ASD در جدیدترین آمار ارائه‌شده، بسیار نگران‌کننده و رو به افزایش و در حدود یک درصد جمعیت ایالات‌متحده و ۹/۱ درصد در میان دانش‌آموزان ایرانی است (۲، ۳).

ASD رشد مغز و رشد فیزیولوژیکی کودکان را متأثر می‌سازد و کودک را در همه‌ی سطوح مانند سیستم‌های فیزیولوژیکی، اعصاب خودمختار، حرکتی، معدی (Gastic)، ایمنی، حسی، توجه، ادراک، حافظه، زبان، ارتباط، هیجانات و روابط اجتماعی تحت تأثیر قرار می‌دهد (۷-۴). نقص در حافظه، توجه و کارکردهای شناختی در آزمون‌های متفاوت و همین‌طور کارکرد نابهنجار نواحی مختلف مغزی مانند لوب فرونتال یا مخچه که در تصاویر حاصل از تصویرسازی تشدید مغناطیسی کارکردی FMRI دیده می‌شود نیز در این کودکان گزارش‌شده است (۸).

در سبب‌شناسی این طیف عوامل مختلفی مانند ژنتیک، اختلال آناتومیک مغزی، اختلال در سیستم نوروترنزمیتورها و اکسی توسین‌های نوروپپتید، نقص در سیستم ایمنی، عفونت‌ها و مسمومیت‌های دوره بارداری مطرح‌شده است (۱۲-۹). مشخص‌شده که مناطق مختلفی از مغز مانند لوب پیش پیشانی، سیستم لیمبیک (هیپوکامپ و آمیگدال)، مخچه و ساختار زیتونی شکل تحتانی دارای اختلال هستند (۱۳، ۱۴).

***نویسنده مسئول: سید امیر امین یزدی**، گروه روانشناسی مشاوره و تربیتی ، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران Email: yazdi.amin@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-1505-0938

با توجه به اینکه سبب‌شناسی دقیق و درمان قطعی این اختلال، دارویی یا غیر دارویی، هنوز مشخص نیست، شیوع آن رو به افزایش است، گاه تا ۳ سالگی قابل‌تشخیص نیست و درمان هزینه‌های سنگین مالی و روانی برای خانواده‌ها دارد، پرداختن به این حوزه بسیار ضروری به نظر می‌رسد.

نظریات زیادی در تبیین‌های خود از ASD بر نقش نقایص سلولی-ملوکولی، آناتومیک و یا کارکردی توجه داشته‌اند که مهم‌ترین آن‌ها شامل تئوری ذهن (Theory of mind) و کارکردهای اجرایی (Executive function theory) هستند؛ اما یافته‌های جدید نوروبیولوژی با تأکید بر نقص در بخش‌های زیرین مغز خصوصاً آمیگدال، بسیاری از تبیین‌های این نظریات شناختی را به چالش کشیده و منجر به ارائه نظریه جدید جهان سخت از هنری مارکرام شده است. در مطالعه حاضر نویسندگان به بررسی ابعاد مختلف این نظریه، راهکارهای درمانی و چالش‌های پیش روی آن پرداخته‌اند.

نظریات متداول حوزه اوتیسم و چالش‌های آن‌ها

از ابتدای تشخیص این دسته از اختلالات توسط کانر نظریات مختلفی مطرح‌شده‌اند. تئوری‌های تک‌بعدی مانند خانواده‌های ناکارآمد و والدین سرد که به‌سرعت مورد چالش قرار گرفت (۱۷-۱۵). فرضیات صرفاً زیستی مانند جهش‌های ژنتیکی (۱، ۱۵) نظریات انگیزشی تا نظریات شناختی غالب مانند تئوری ذهن که ناتوانی در درک مقاصد، امیال و باورهای دیگران را عامل بروز نشانه‌های اوتیسم می‌داند (۱۸، ۱۹)، تئوری کنش‌های اجرایی که از نارسایی در کنش‌های عالی مغز به‌عنوان عامل اصلی در ایجاد این طیف از اختلالات نام می‌برد (۲۰) و نظریه انسجام مرکزی (Central coherence) که مشکل را در نارسایی در پردازش اطلاعات و یکپارچه‌سازی معنادار آن برمی‌شمارد (۲۱).

بااین‌حال چالش‌های مختلفی وجود دارد که تئوری‌های مختلف در تبیین و توضیح آن‌ها تاکنون موفق نشده‌اند. به‌عنوان‌مثال این سؤال که باوجوداینکه نظریات شناختی عموماً کم-کنشوری (Hypo-functionality) بخش‌های مانند لوب فرونتال یا کاهش پیوندهای مغزی و نقص در کنترل و عملکرد بالا-پایین را علل بروز نشانه‌های اوتیسم مطرح می‌کنند، دلایل وجود عملکردهای اجرایی حفظ‌شده یا دست‌نخورده مانند توانایی فضایی دیداری چیست؟ اینکه آیا حقیقتاً نقص در کارکردهای شناختی، زیربنای اصلی اختلالات اوتیسم است یا یک علت ثانویه محسوب می‌شود؟ چرا نظریات مختلف در ارائه راهکارهای مناسب جهت تشخیص و درمان زودهنگام ASD چندان موفق نیستند؟ نتایج پژوهش‌هایی که بیش فعالی در لوب فرونتال را نشان می‌دهد چگونه می‌توان توجیه کرد؟(۲۵- ۲۲).

چنین چالش‌هایی، توجه دانشمندان را به تئوری‌های یکپارچه نگر و بررسی نقش پررنگ‌تر هیجانات و بخش‌های مانند سیستم لیمبیک (هیپوکامپ و آمیگدال) در ASD جلب نمود (۲۶). در ارائه چنین تبیین‌هایی، نقش فناوری‌های پیشرفته در حوزه علوم اعصاب و ایجاد مدل‌های حیوانی نزدیک به تابلوی انسانی اوتیسم که بررسی مکانیسم‌های سلولی و مولکولی زیربنایی اختلال را آسان می‌کند، بسیار برجسته است (۲۷).

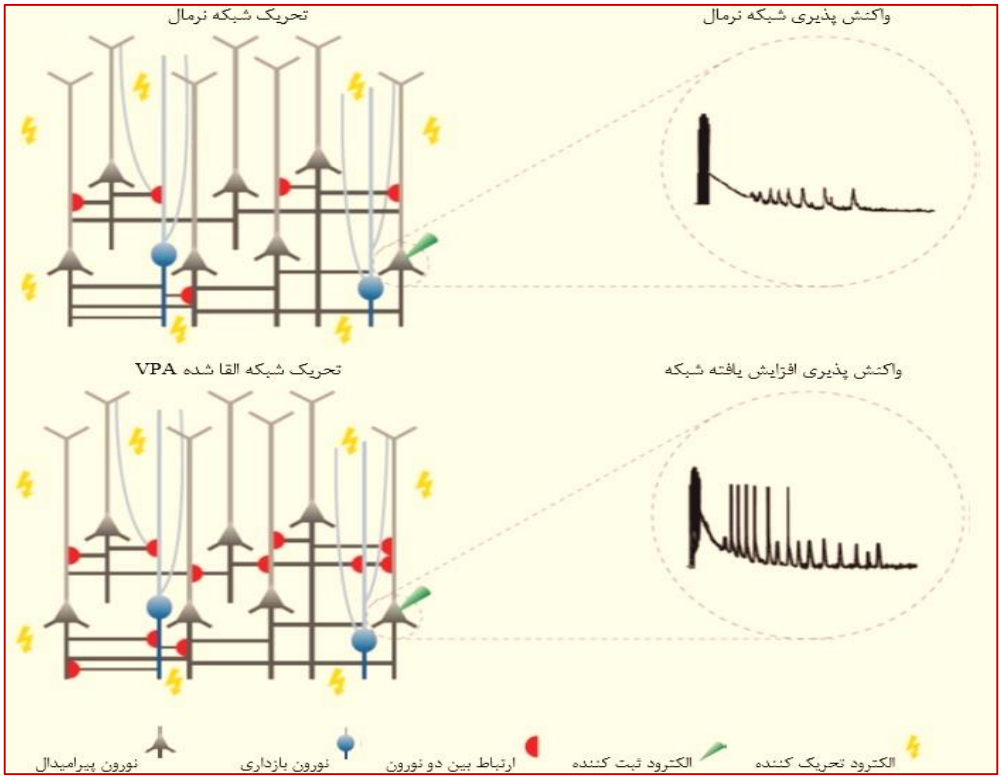
مدل‌های مختلفی از اختلالات طیف اوتیسم با استفاده از ایجاد نقص در ژنتیک، نواحی مغز یا مسمومیت‌های دارویی، در حیوانات شبیه‌سازی‌شده است (۲۸) اما به نظر می‌رسد مدل القاشده با اسید والپروئیک VPA، خصوصاً ازنظر تابلوی رفتاری، یکی از معتبرترین آن‌ها باشد. مسمومیت مادران باردار با اسید والپروئیک که در داروهای ضد صرع استفاده می‌شود از عوامل ایجادکننده ASD در نوزادان است. علائم رفتاری در رت‌های VPA مانند نقص در تعامل اجتماعی و رفتارهای کلیشه‌ای با تابلوی انسانی آن نزدیک است (۳۰،۲۹). برای اولین بار Rodier و همکاران (۱۹۹۶) نشان دادند که تزریق واژینال اسید والپروئیک به رت ماده در روز ۱۲/۵ بارداری منجر به تولد نوزادانی با نشانه‌های رفتاری ASD می‌شود. افرادی مانند Schneider & Przewlocki (۲۰۰۵) و عدالتمنش و همکاران (۲۰۱۳) یافتند که در مدل VPA نشانه‌هایی شامل: نقص در تعامل اجتماعی (مانند کاوش در لوله یا قفس)، ارتباطات (آوا گری فراصوتی Ultrasonic vocalization)، رفتارهای محدود و تکراری (مانند تمیز کردن Grooming و پنهان کردن تیله Marble Burying) و علایق محدود (نو هراسی Neophobia و درجاماندگی Perseveration) دیده می‌شود (۳۴-۳۱).

وجود شباهت‌های آناتومیک و رفتاری در آسیب‌شناسی بیماران اوتیسم و این مدل حیوانی، استفاده از آن را برای تعریف راه‌های رایج در ایجاد اختلال در الگوهای تحولی، ارزیابی دوره زمان و منابع آسیب‌پذیری ممکن ساخت (۳۰، ۳۵) تا اینکه هنری مارکرام که یک بیولوژیست شناخته‌شده است به همراه همکارانش بر روی مکانیسم‌های سلولی و مولکولی در مغز رت‌های VPA متمرکزشده و نظریه جهان سخت (Intense world theory) را تدوین نمودند (۳۶).

نظریه جهان سخت

این نظریه به‌طور مستقیم برمبنای یافته‌های حاصل از مدل VPA و بر پایه یک فرضیه پایین- بالا (down-up) و با مبنای نوروبیولوژی گسترش داده‌شده است که کارش را از مسیر سطوح سلولی- مولکولی مدارهای عصبی به سمت پیامدهای شناختی بالقوه انجام می‌دهد و هیجانات را پایه اصلی ایجاد ASD بیان کرده است (۳۶).

ویژگی‌های شناختی ASD، می‌شود (رجوع شود به شکل ۱). به‌عنوان بعد چهارم، نقص در بازداری در آمیگدال، باعث ایجاد افزایش درهیجان‌پذیری (Hyper-Emotionality) و ترس شرطی شده (Hyper conditioned fear) در سیستم لیمبیک می‌شود که اثر شناختی پاتولوژی سه‌گانه را اندازه‌گیری کرده و به نظر می‌رسد زیربنای بروز علائم هسته‌ای اوتیسم قرار می‌گیرد (۳۷، ۳۸).



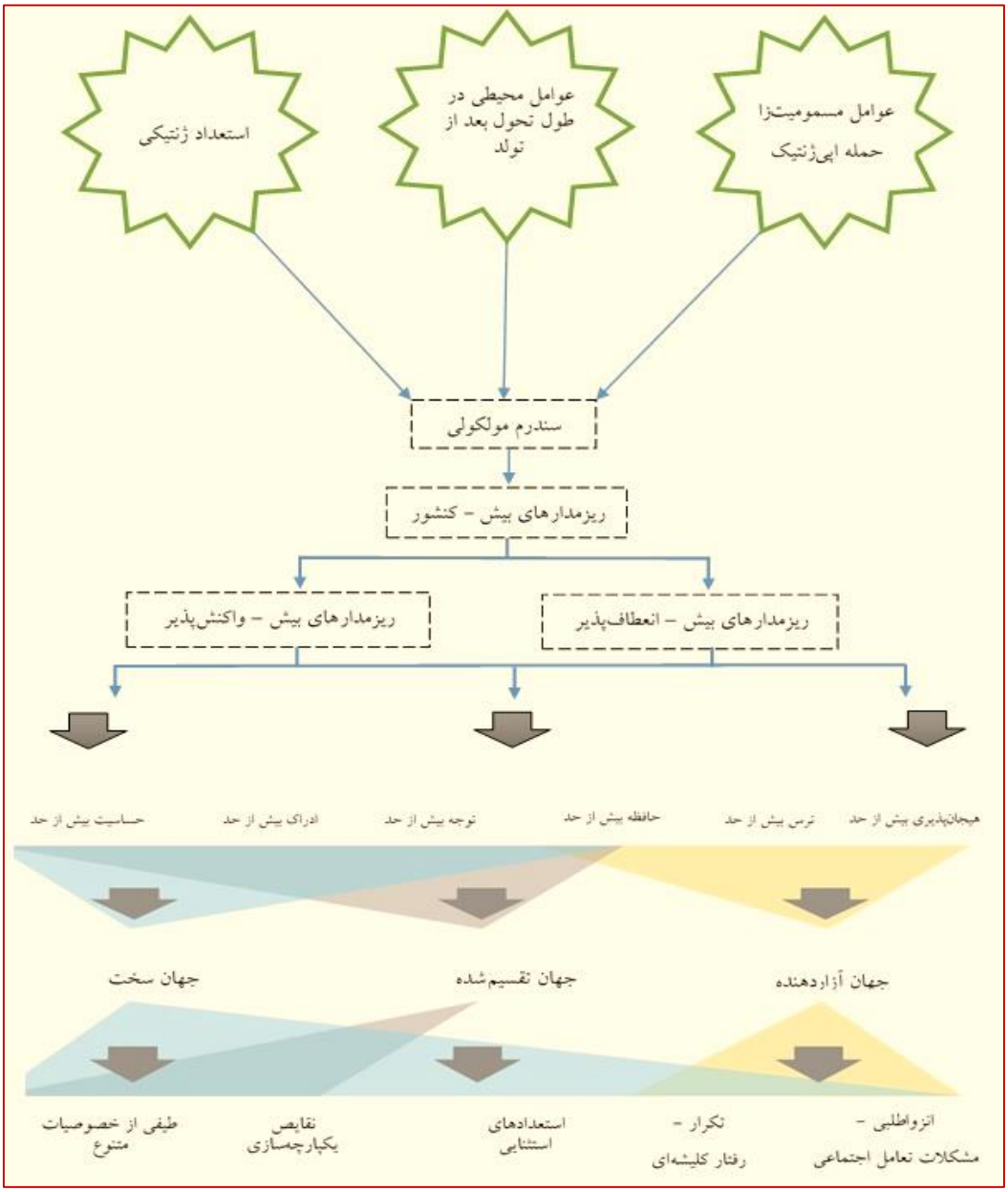
شکل ۱- طرح مدارهای نورونی که تفاوت واکنش‌پذیری در شبکه نورونی در رت‌های نرمال و رت‌های VPA را نشان می‌دهد.
(به نقل از منبع شماره ۳۸)

مارکرام معتقد است برخلاف نظریاتی مانند تئوری ذهن که نشانه‌های اوتیسم و اختلال در کارکرد شناختی آن را به عملکرد کم کنش و کنترل بالا-پایین (top-down) لوب پیش‌پیشانی مربوط می‌دانند، مغز اوتیستیک، خصوصاً در آمیگدال و نئوکورتکس، به دلیل وقوع یک سندرم مولکولی، بیش‌فعال شده و وقایع ناگهانی را در یک مسیر غیرعادی تحریک حسی پردازش می‌کند. درواقع بیش- واکنش‌پذیری (Hyper-reactivity) و بیش- انعطاف‌پذیری (Hyper-plasticity) در ریز مدارهای عصبی (Neural microcircuits) منجر به‌نوعی افزایش در ادراک، توجه و حافظه در نئوکورتکس، به‌عنوان هسته سه‌گانه

مارکرام و همکاران (۲۰۰۸) بامطالعه بر روی این مدل افزایش یادگیری و حافظه ترس شرطی شده و اضطراب را در این مدل نشان داده و مشخص نمودند که خاطرات ترس وابسته به آمیگدال بسیار افزایش‌یافته و تعمیم داده‌شده هستند و در برابر خاموشی مقاومت می‌کنند (۳۶). Dalton و همکاران (۲۰۰۵) شواهدی مبنی بر بیش پاسخگو بودن آمیگدال در اوتیسم یافتند (۳۹). همچنین Silva و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه‌ای بر روی مدل VPA دریافتند که در این رت‌ها انعطاف‌پذیری ریز- مدارهای عصبی افزایش می‌یابد (۴۰). درجه این بیش کنشی در نواحی مختلف مغز هر کودک بسته به ژنتیک و ویژگی‌های

شخصیت در یک شرایط اپی ژنتیک منحصربه‌فرد و دنباله‌ای از تجارب منحصربه‌فرد پس از تولد می‌تواند مختلف باشد (۳۸).

مارکرام نشان می‌دهد درحالی‌که رت نرمال در دستگاه شوک الکتریکی تنها از محرک صدای پیش از شوک می‌ترسد، احتمالاً رت اوتیسم ترسیدن از محرک را سریع‌تر یاد گرفته و از هر آنچه با موقعیت شوک الکتریکی پیوند می‌خورد مانند بو، رنگ و سایر جزئیات قابل‌تمایز، می‌ترسد. درواقع به نظر می‌رسد شرطی‌سازی به‌شدت تقویت‌شده است. این حیوان احتمالاً دیرتر از یک رت نرمال نیز، ایمن بودن یک وضعیت تهدیدکننده را کشف می‌کند و به همین دلیل رفتارهایی مانند انزوای اجتماعی یا حرکات تکراری را برای کنار آمدن با یک دنیای آزارنده انتخاب می‌کند بر همین اساس وی بیان می‌کند که کودک مبتلابه اوتیسم نیز به دلیل همین تغییرات در کنار افزایش ادراک، توجه و حساسیت، دنیا را به‌صورت سخت و آزارنده و تکه‌تکه ادراک می‌کند و مشکلات اجتماعی و رفتارهای تکراری تلاشی برای کنار آمدن با این دنیا است (رجوع شود به شکل ۲) (۳۶).



شکل ۲- مدارهای بیش -کنشور در اوتیسم بر مبنای نظریه سندرم جهان سخت که نشان می‌دهد حافظه و ترس بیش‌ازحد با نشانه‌های اصلی اوتیسم مانند انزواطلبی و اختلال در تعاملات اجتماعی، رفتارهای کلیشه‌ای و تکراری، استعدادهای استثنایی، نقایص یکپارچه‌سازی و طیفی از خصوصیات فطری خاص، ارتباط دارد (به نقل از منبع شماره ۳۸)

اکثر نظریات بیان می‌دارند که این کودکان اغلب عاطفه‌ی هیجانی (Emotional effect) ضعیفی دارند. آن‌ها هیجاناتشان را در چهره ابراز نمی‌کنند و به همین نحو، ابراز هیجانی در چهره‌ی دیگران را تشخیص نمی‌دهند (۴۱). اما نظریه جهان سخت تبیین می‌کند که کودک اوتیستیک زیاد درگیر می‌شود، سریع‌تر و شدیدتر یاد می‌گیرد. ممکن است فاقد هیجان به نظر برسد، اما درواقع فاقد هیجان یا ناتوان از درک دیگران و همدلی با آن‌ها نیستند بلکه به‌وسیله افزایش ترس، حافظه و هیجان پذیری، گیج و دست‌پاچه شده و در خود فرو می‌روند و به همین دلیل دوره‌های حساس در تحول را از دست می‌دهند که این فقدان تحریک به‌موقع منجر به مشکلات اجتماعی و زبانی و رفتارهای تکراری می‌شود (۳۷، ۴۲).

در ارتباط با اجتماعی شدن (Socialization)، نیز مشخص‌شده که کودکان مبتلابه سندرم آسپرگر علاقه‌مند به داشتن دوستان هستند، ولی نشانه‌ها، اشارات و ابرازهای اجتماعی اساسی را از دست می‌دهند. آن‌ها با قوانین تعامل اجتماعی آشنا نیستند و نقش خود را در ادامه‌ی مکالمه درک نمی‌کنند (۴۱، ۴۳).

پیشنهادهای درمانی نظریه جهان سخت

مارکرام در انتقاد به‌تمامی رویکردهای درمانی مانند درمان یکپارچگی حسی (Sensory Integration) که از ارائه محرک‌های حسی و حرکتی در درمان بهره می‌گیرند، پیش‌بینی پذیری ارائه محرک‌ها را مرکز درمان اوتیسم معرفی می‌کند و معتقد است کودک باید هرچه زودتر در یک محیط فیلتر شده، ثابت و قابل پیش‌بینی و البته غنی قرار بگیرد و در این محیط به طغیان یا سرریز حسی (Sensory overflow) دست یابد تا دروندادهای محیطی لازم برای رشد بخش‌های مختلف مغز واردشده و دوره‌های حساس رشدی از دست نرود (۳۷).

مارکرام در پیشنهادهای درمانی خود بیان می‌کند که درمان باید بر روی فیلتر کردن شدت سختیِ در معرض قرار گرفتن‌های حسی و هیجانی و همچنین آرام‌سازی و حساسیت‌زدایی نظام‌دار پیش‌رونده به ارائه محرک، تمرکز کند. پیشنهاد درمانی در سطح رفتاری برمبنای این نظریه، این است که نوزاد در یک محیط بسیار آرام و قابل پیش‌بینی درعین‌حال غنی از محرک‌های حسی و حرکتی، قرار بگیرد و از تکرر محرک‌های ناگهانی حسی و عاطفی دور باشد خصوصاً در سال‌های اولیه زندگی. این کار مانع از تحول مغز برمبنای هیجان و حس بیش‌ازحد افزایش‌یافته خواهد شد. این راهکارها منجر به بهبود یا تخفیف نشانه‌های اصلی اوتیسم می‌شود (۳۸).

مشخص است که بسیاری از رویکردهای درمانی از تحریک حسی و حرکتی در درمان ASD بهره می‌گیرند اما یا اصل ثابت بودن شدت و اثر آن بر حافظه ترس شرطی شده هسته اصلی رویکرد درمانی قرار نمی‌گیرد و یا این رویکردها تنها در کلینیک‌ها با صرف وقت و هزینه بالا قابل‌اجرا هستند و یا برای کودکان دارای اختلال با سنین بالاتر کارآمد نبوده و یا اثرات شروع آن در سنین پایین چندان مشخص نیست (۴۴، ۴۵).

فاور و همکاران رت‌های VPA را در دو محیط غنی‌شده ثابت و متغیر قرار دادند و نتیجه گرفتند که غنی‌سازی محیطی پیش‌بینی پذیر (محیط غنی با یک تنظیمات ثابت و بدون تغییر) با شروع از ۲۳ روزگی، در عین کاهش شدت نشانه‌های اصلی اوتیسم، از ایجاد رفتارهای بیش- هیجانی شبه اوتیستیک در رت‌ها جلوگیری کرده و گوناگونی درون فردی در سیستم‌های شناختی، حسی و عاطفی با حساسیت افزایش‌یافته به پیش‌بینی پذیری غنی‌سازی محیطی در افراد در معرض عامل خطر اوتیسم، ارتباط دارد (۴۶).

نظریه جهان سخت: حمایت‌ها و انتقادات

دیدگاه‌های مختلفی در حمایت یا انتقاد از نظریه جهان سخت مارکرام مطرح‌شده است. استفاده از فناوری مدرن و یافته‌های علوم اعصاب یافته‌هایی را در حمایت از این نظریه ارائه کرده است. برخی از پژوهش‌های جدید انجام‌شده بر روی کودکان نیز شواهدی در حمایت از نظریه جهان سخت ارائه می‌کنند.

لورانت مورتن (۲۰۰۶) Mottron روان‌پزشکی که حتی پیش از مارکرام عملکرد افزایش‌یافته در اوتیسم را مطرح کرد اما وی سعی نمود آن را به‌وسیله مشکلات در عملکرد سطح بالاتر در مغز تفسیر کند (۴۷).

ولازکیوز و گالان (۲۰۱۳) Velazquz, Galan با استفاده از داده‌های حاصل از مگنتوآنسفالوگرافی (Magnetoencephalography) یافتند که کودکان اوتیستیک ازآن‌جهت به تعاملات اجتماعی علاقه‌مند نیستند که مغز آن‌ها در حالت استراحت نسبت به گروه کودکان سالم تقریباً ۴۲ درصد اطلاعات بیشتری تولید می‌کند که این به‌عنوان درون‌گرایی بیشتر، هم‌راستا با توصیفات اولیه از اختلال تفسیر می‌شود. این یافته از فرضیه بیش-کنشوری مغز در نظریه جهان سخت حمایت

می‌کند (۴۸).

استاروپلوس و کارور (۲۰۱۸) Stavropoulos, Carver در بررسی تفاوت بین سیستم پاداش گروهی مرتبط (Respective group reward system) بین کودکان اوتیستیک یافتند که با توجه به نظریه انگیزشی اوتیسم کودکان اوتیستیک انگیزه بیشتری نسبت به محرک‌های غیراجتماعی دارند. همچنین توقف موج آلفا در الکتروآنسفالوگرافی EEG پس از ارائه بازخورد، احتمالاً نشانه درگیری شناختی عمومی است که پیشنهاد می‌دهد کودکان اوتیستیک بازخورد را بسیار شدید تجربه می‌کنند که هم‌راستا با فرضیه‌های نظریه مارکرام است. این یافته‌ها بیان می‌کند که احتمالاً فرضیات نظریه‌های انگیزشی و جهان سخت هم‌زمان رخ می‌دهد (۴۹).

انتقاداتی نیز به این نظریه واردشده است. یوتا فریث (۲۰۱۴) Frith از نظریه‌پردازان تئوری ذهن معتقد است نظریه مارکرام توان توجیه رفتارهای کودکان اوتیسم با حساسیت پایین (Hypo sensivity) یا جستجوگری حسی (sensory seeking) به محرک‌ها را ندارد و با توجه به نگرانی‌هایی که درباره از دست رفتن فرصت‌های درمان در ابتدای تولد ایجاد می‌کند باید بسیار بااحتیاط آن را مطرح کرد زیرا هم نگاه به کودکان را تغییر خواهد داد و هم‌فشار روانی بر خانواده‌ها را افزایش می‌دهد (۵۰).

انتقاد دیگر بر مدل فیزیولوژیک مارکرام این است که این مدل برخاسته از مدل حیوانی VPA حیوانی است و برای تعمیم آن به کودکان می‌بایست پژوهش‌ها و بررسی‌های دقیق علمی انجام گیرد. همچنین در بسیاری موارد ASD با اسید والپروئیک ایجاد نمی‌شود و ممکن است یک نقص حسی و اجتماعی هم‌زمان رخ‌داده باشد تا اینکه یک رابطه علی وجود داشته باشد (۲۸).

به نظر می‌رسد پژوهش‌های بیشتری در حوزه علوم اعصاب برای روشن‌تر شدن ابعاد مختلف مکانیسم‌های زیربنایی این نظریه و نحوه عملکرد آن‌ها موردنیاز باشد.

نتیجه‌گیری

در این مقاله به‌مرور نظریه جدید جهان سخت مارکرام و چالش‌ها و انتقادات پیش روی آن پرداخته شد. این نظریه جهت تبیین ASD بیان‌شده است. طیفی از اختلالات که متأسفانه شیوع ۴ در هر ۱۰۰۰۰ نفر در سال ۱۹۸۷ به حدود یک درصد جمعیت رسیده و در میان مردان ۴ برابر زنان رخ می‌دهد (۵۱). یافته‌های متناقضی درباره نقایص در مغز خصوصاً در آمیگدال در اوتیسم وجود دارد. Schumann & Amaral (۲۰۰۶) یافتند که آمیگدال کودکان اوتیستیک دارای تعداد نورون‌های کمتری است. اما Sparks و همکاران (۲۰۰۲) افزایش حجم مغز در کودکان اوتیستیک را گزارش نمودند و همچنین Buaman & Kemper (۱۹۸۵) کاهش سایز و افزایش تراکم سلولی در آمیگدال را مشاهده کردند. (۵۴-۵۲).

این تناقضات، فرضیه کم-کنشوری مغز و در ASD نظریات بناشده بر مبنای آن مانند تئوری ذهن را به چالش می‌کشد. خصوصاً عدم توجه آن‌ها به نقش هیجانات برخاسته از آمیگدال و هیپوکامپ به‌عنوان شکافی در تبیین‌های آن‌ها سؤال‌برانگیز بود. مارکرام بر مبنای پژوهش بر روی مدل VPA افزایش کنشوری و نقص در بازداری در آمیگدال را نشان داده و بیان می‌دارد بیش-واکنش پذیری و بیش-انعطاف پذیری در ریز مدارهای عصبی و در آمیگدال هسته اصلی ایجاد نشانه‌های اوتیسم است (۳۷، ۳۹).

او معتقد است حافظه، ادراک و ترس افزایش‌یافته در برخورد با انواع محرک‌ها باعث می‌شود کودک نتواند از شرایط سخت بگریزد پس رفتارهایی مانند گریه، جنب‌وجوش زیاد، تکرار حرکات و رفتارهای کلیشه‌ای، دوری از لمس و تماس چشمی را برای معنا دهی و کنار آمدن با این دنیا برمی‌گزینند. در این میان بسیاری از داده‌های بحرانی موردنیاز برای رشد نرمال مغز به‌وسیله محرک‌های بیش ادراک‌شده مانند نور یا صدا و یا تلاش برای فرار از آن‌ها از بین می‌روند؛ بنابراین کودک دوره‌های حساس رشدی مانند رشد زبان را از دست می‌دهد (۴۲).

با توجه به تأثیرات مثبت غنی‌سازی محیط در رشد مغز و بهبود علائم مختلف بسیاری از اختلالات خصوصاً ASD و عدم توجه بسیاری از رویکردها به ارائه ثابت، قابل پیش‌بینی و زودهنگام محرک‌ها (۵۷-۵۵) اگر بتوان فعالیت بالای مغز را پس از تولد سریع شناسایی کرد، حداقل می‌توان برخی از تأثیرات ناتوان‌کننده یک مغز بیش شارژ شده را با تحریک محیطی اختصاصی یا کشف داروها یا روش‌های مؤثر بر مکانیزهای سلولی-ملوکولی زیربنایی کنترل کرد و یا بهبود بخشید (۴۶).

با توجه به انتقادات واردشده بر این نظریه، عدم توافق بین بسیاری از اندیشمندان در اهمیت نقص در ساختار و عملکرد آمیگدال در ایجاد اوتیسم (۵۸) و همچنین امید به شناسایی راه‌های درمان دارویی و غیر دارویی ASD با توجه به تبیین‌های آن از سوی دیگر، انجام پژوهش‌های دقیق‌تر در این حوزه ضروری

به نظر می‌رسد. پیشنهاد می‌شود متخصصان پزشکی، نورولوژی و علوم شناختی و اعصاب از فناوری‌های پیشرفته پزشکی و متدهای جدید در پژوهش‌های خود در حوزه اختلالات طیف اوتیسم بهره بگیرند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از نویسندگان مطالعات مورداستفاده در این پژوهش اعلام می‌دارند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013. P 157. [inPersian].
2. Johnson CP, Myers S M. American Academy of Pediatrics, Council on Children with Disabilities. Identification and Evaluation of Children with Autism Spectrum Disorders. Pediatrics. 2007; 120:1183–1215.
3. Ghanizadeh A. A Preliminary Study on Screening Prevalence of Pervasive Developmental Disorder in School Children in Iran. Journal of autism and developmental disorders. 2008; 38(4):759-63.
4. Ben Shalom D. Memory in Autism: Review and Synthesis. Cortex. 2003; 39:1129-1138.
5. Dakin S, Frith U. Vagaries of Visual Perception in Autism. Neuron. 2005; 48:497-507.
6. Iwata K, Matsuzaki H, Take N, Manabe T, Mori N. Animal Models of Autism: An Epigenetic and Environmental Viewpoint. Journal of CNS Disorder. 2010; 2:37–44.
7. Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. Immunity, Neuroglia and Neuroinflammation in Autism. International Review of Psychiatry. 2005; 17(6): 485-95.
8. Sanders J, Johnson KA, Garavan H, Gill M, Gallagher L. A Review of Neuropsychological and Neuroimaging Research in Autistic Spectrum Disorders: Attention, Inhibition and Cognitive Flexibility. Research in Autism Spectrum Disorder. 2008; 2:1–16.
9. Cook EH. Genetics of autism. Child and Adolescence Psychiatric Clinic of Nourth America. 2001; 10:333-350.
10. Neul Jl. The Relation of Rett Syndrome and MECP2 Disorders to Autism. Dialogues in Clinical NeuroSciences. 2012; 14(3):253–262.
11. Zafeiriou DI, Ververi A, Vargiami E. Childhood Autism and Associated Comorbidities. Brain Development. 2007; 29(5):257-72.
12. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic Observations of the Brain in Autism: A Review and Future Directions. International Journal of Developmental Neuroscience. 2005; 23:183–187.
13. Hastings PR, Brown T. Behavior Problems of Children with Autism, Parental Self-Efficacy, and Mental Health. American Journal of Mental Retardation. 2002; 107(3):222-232.
14. Domes G, Kumbier E, Heinrichs M, Herpertz SC. Oxytocin Promotes Facial Emotion Recognition and Amygdala Reactivity in Adults with Asperger Syndrome. Neuropsychopharmacology. 2014; 39(3):698–706.
15. Rosenhan DL, Seligman MEP. Abnormal Psychology. Washington DC: WW Norton & Co publication; 1995. P 425. [in Persian]
16. Rimland B. Infantile autism: the syndrome and its implications for a neural theory of behavior. 50th revised ed. New York: Appleton Centuring Crofts; 1964. P 79-81.
17. Rutter M. Concepts of Autism: A Review of Research. Child Psychol &Psychiatry. 1968; 9:1-25.
18. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the Autistic Child Have a “Theory of Mind”? Cognition. 1985; 21:37-46.
19. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer, MJ, Simmons A, et al. Social Intelligence in the Normal and Autistic Brain: an fMRI Study. European Journal of Neuroscience. 1999; 11:1891–1898.
20. Hill EL. Executive Dysfunction in Autism. Trends in Cognitive Science. 2004; 8(1):26- 32.
21. Frith U, Happé F. Autism: Beyond “Theory of Mind”. Cognition. 1994; 50:115–132.
22. Russell J. Autism as an Executive Disorder. 1ed.Oxford: Oxford University Press; 1997. P 113-115.
23. Robinson S, Goddard L, Dritschel B, Wisley M, Howlin P. Executive Functions in Children with Autism Spectrum Disorder. Brain and Cognition.2009; 71:362-368.

24. Edgin JO, Pennington BF. Spatial Cognition in Autism Spectrum Disorders: Superior, Impaired, or Just Intact? Journal of Autism and Developmental Disorder. 2005; 35(6):729-745.
25. Tsujino N, Nakatani Y, Seki Y, Nakasato A, Nakamura M, Sugawara M, et al. Abnormality of Circadian Rhythm Accompanied by an Increase in Frontal Cortex Serotonin in Animal Model of Autism. Neuroscience research. 2007; 57:289–295.
26. Amin Yazdi A. Integrative Development: Developmental, Individual Differences, Relationship-Based Model. Foundation of Education. 2012; 2(1):109-126.
27. Sifferlin A. What if People with Autism Are Actually Hyperfunctional. [Internet]. SAC (Speech- Language & Audiology Canada comminiuating Care). Time; 2015. Available from: https://www.sac-oac.ca/news-events/news/what-if-people-autism-are-actually-hyperfunctional-time
28. Rahimian Sh, Amin Yazdi A, Edalatmanesh MA. Environmental Enrichment: A New Therapy Based on Findings in Animal Models of Autism. Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2016; 4:89- 98. [in Persian].
29. Martin LA, Goldowitz D, Mittleman G. Repetitive Behavior and Increased Activity in Mice with Purkinje Cell Loss: A Model for Understanding the Role of Cerebellar Pathology in Autism. European journal of Neuroscience. 2010; 31(3):544-55.
30. Ingram JL, Peckham SM, Tisdale B, Rodier PM. Prenatal Exposure of Rats to Valproic Acid Reproduces the Cerebellar Anomalies Associated with Autism. Neurotoxicol Teratol. 2000; 22(3):319-24.
31. Schneider T, Przewlocki R. Behavioral Alterations in Rats Prenatally Exposed to Valproic Acid: Animal Model of Autism. Neuropsychopharmacology. 2005; 30:80–89.
32. Schneider T, Turczak J, Przewlocki R. Environmental Enrichment Reverses Behavioral Alterations in Rats Prenatally Exposed to Valproic Acid: Issues for a Therapeutic Approach in Autism. Neuropsychopharmacology. 2006; 31:36–46.
33. Edalatmaneshm MA, Nikfarjam H, Vafaee F, Moghadas M. Increased Hippocampal Cell Density and Enhanced Spatial Memory in the Valproic Acid Rat Model of Autism. Brain Research. 2013; 24:15-26.
34. Rodier PM. Animal Model of Autism Based on Developmental Data. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews. 1996; 2(4):249–256.
35. Schneider T, Labuz D, Przewlocki R. Nociceptive Changes in Rats After Prenatal Exposure to Valproic Acid. Pol.J.Pharmacol. 2001; 53:531–534.
36. Markram H, Rinaldi T, Markram K. The Intense World Syndrom:an Alternative Hypothesis for Autism. Frontiers. 2007; 1(1):77- 96.
37. Markram K, Rinaldi T, La Mendola D, Sandi C, Markram H. Abnormal Fear Conditioning and Amygdala Processing in an Animal Model of Autism. Neuropsychopharmacology. 2008; 33(4):901-12.
38. Markram H, Markram K. The Intense World Theory: A Unifying Theory of the Nourobiology of Autism. Frontiers in human neuroscience. 2010; 4(224):1- 29.
39. Dalton KM, Nacewicz BM, Johns tone T, Schaefer HS, Gernsbacher MA, Goldsmith HH, et a l. Gaze fixation and the Neural Circuitry of Face Processing in Autism. Nature Neuroscience. 2005; 8:519–526.
40. Silva GT, Le Bé1 JV, Riachi I, Rinaldi T, Markram K, Markram H. Enhanced Long-Term Microcircuit Plasticity in the Valproic Acid Animal Model of Autism. Frontiers in Synaptic Neuroscience. 2009; 1:1- 9.
41. Garland T. Self- Regulation, Interventions and Strategies (Keeping the Body, Mind and Emotion in Task in Children with Autism, ADHD and Sensory disorders). PESI Publishing & Media. PESI Inc. Eau Claire, WI 54703; 2014. p 2-4.
42. Zalavitz M. What Genius and Autism Have in Common. [Internet]. Time. 2012; Availabale from: http://healthland.time.com/2012/07/10/what-child-prodigies-and-autistic-people-have-in-common/
43. White S, Roberson-Nay R. Anxiety, Social Deficits and Loneliness in Youth with Autism Spectrum Disorders. Journal of Autism and Developmental Disorders. 2009; 39:1006-1013.
44. Woo CC, Leon M. Environmental Enrichment as an Effective Treatment for Autism: A Randomized Controlled Trial. Behavioral Neuroscience. 2013; 127:487-497.
45. Woo CC, Donnelly JH, Steinberg-Epstein R, Leon M. Environmental Enrichment as a Therapy for Autism: A Clinical Trial Replication and Extension. Behavioral Neuroscience. 2015; 129(4):412–422.
46. Favre MR, La Mendola D, Mystre J, Chirstodoulou D, Cochran MJ. Predictable Enriched Environment Prevents Development of Hyper Emotionality in the VPA Rat Model of Autism. Frontiers in Neuroscience. 2015; 9(127):1-14.
47. Mottron L, Dawson M, Soulieres I, Hubert B, Burack J. Enhanced Perceptual Functioning in Autism: An Update, and Eight Principles of Autistic perception. J Autism Developmental Disorder. 2006; 36:27–43.
48. Velazquez JL, Galan RF. Information Gain in the Brain's Resting State: A New Perspective on Autism. Frontiers in Neuroinformatic. 2013; 7(37):1-10.
49. Stavropoulos K, Carver L. Oscillatory Rhythm of Reward: Anticipation and Processing of Rewards in Children with and without Autism. Molecular Autism. 2018; 9(4):1-15.
50. Remington A, Frith U. Intense World Thory Raises Intense Worries. [Internet]. Spectrum; 2014. Available from: https://www.spectrumnews.org/opinion/viewpoint/intense-world-theory-raises-intense-worries/

51. Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, Cook EH, Dawson G, Gordon B, et al. The Screening and Diagnosis of Autistic Spectrum Disorder. Journal of autism and developmental disorders. 1999; 29(6):439-484.
52. Schumann CM, Amaral DG. Stereological Analysis of Amygdala Neuron Number in Autism. Journal of Neuroscience. 2006; 26:7674–7679.
53. Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA, et al. Brain Structural Abnormalities in Young Children with Autism Spectrum Disorder. Neurology. 2002; 59:184–192.
54. Bauman M, Kemper TL. Histoanatomic Observations of the Brain in Early Infantile Autism. Neurology.1985; 35:866–874.
55. Kondo M, Gray LJ, Pelka GJ, Christodoulou J, Tam PP, Hannan AJ. Environmental Enrichment Ameliorates a Motor Coordination Deficit in a Mouse Model of Rett Syndrome-Mecp2 gene Dosage Effects and BDNF Expression. European Journal of Neuroscience. 2008; 27(12):3342-50.
56. Renner MJ, Rosenzweig MR. Enriched and Impoverished Environments: Effects on Brain and Behavior. New York: Springer Science+ Business Media; 1987. p 101-102.
57. Reynolds S, Lane SJ, Richards L. Using Animal Model of Enriched Environment to Inform Research on Sensory Integration Intervention for the Rehabilitation of Neurodevelopmental Disorder. Journal of Neurodevelopmental Disorder. 2010; 2:120-132.
58. Dziobek I, Fleck S, Rogers K, Wolf OT, Convit A. The Amygdala Theory of Autism Revisited: Linking Structure to Behavior. Neuropsychologia. 2006; 44:1891–1899.

Review Article

Intense World Theory: New Perspective in Brain's Function and the Role of Amygdala in Autism Spectrum Disorder

Rahimian SH[1], Amin Yazdi SA[1*], Bigdeli I[1], Edalatmanesh MA[3]

1. Department of Psychology, Faculty of Psychology and Education, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
2. Department of Counseling and Educational Psychology, Faculty of Psychology and Education, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
3. Department of Physiology, Faculty of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Received: 25 May 2019 Accepted: 23 Jun 2019

Abstract

Background & Objective: In Autism Spectrum Disorder, the role of functional deficit like hypo-functionality in Frontal lobe, Hippocampus, Amygdala with top-down control hypothesis or reduced functional connectivity has been considered by theories like theory of mind or executive function theory. But new findings in the fields of neurobiology and neuroscience have challenged these theories and these lead to a new theory that was introduced by Hennry Markram in 2007. This theory is presented as "Intense World Theory". Markram believes that hyper-functionality, hyper-reactivity and Hyper-plasticity in brain's microcircuits with a down-up pathway is the basis of Autism.
Conclusion: In this study various aspects of intense world theory, empirical evidence, and challenges and criticisms of this theory are discussed. In addition to creating a new research scope and paying attention to the underlying mechanisms of the brain, this review may lead to early diagnosis of disorder and effective therapeutic procedure in the medical, psychological and other fields.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Intense World Theory, Hyper-Functionality, Amygdala Inhibition Deficit, VPA Animal Model

***Corresponding Author: Aminyazdi Amir,** Department of Counseling and Educational Psychology, Faculty of Psychology and Education, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
Email: yazdi.amin@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-1505-0938

Journal of Fasa University of Medical Sciences 9 (2019): 1774-1783