

Una revisión de técnicas de imagen de Resonancia Magnética y su aplicación en el estudio de los trastornos del espectro autista

Alicia d'Anjou*, Manuel Grana, and CybSPEED

29 de junio de 2018

Resumen

1. Acrónimos

ASD - Autism Spectrum Disorder.

EEG - record of brain electrical fields.

MEG - record of brain magnetic fields.

TMS - transcranial magnetic stimulation.

eyetracking - record del movimiento de los ojos respecto a la cabeza.

EMG - Electromyography -actividad eléctrica en respuesta a una estimulación eléctrica.

¹H-MRS - proton magnetic resonance spectroscopy

fMRI - functional Magnetic Resonance Image.

R(s)-fMRI - resting state functional Resonance Image.

sMRI - structural Magnetic Resonance Image.

DWI or DW-MRI - Diffusion weighted Image.

- DTI - diffusion Tensor Image.
- DSI - diffusion Spectrum Image.
- DKI -Diffusional Kurtosis Imaging

*Departamento de CCIA de la UPV/EHU, San Sebastian, Spain

2. Introducción

El objetivo de este informe es hacer una revisión actual de los trabajos que utilizan las imágenes de resonancia magnética para el estudio de las raíces neurológicas de la ASD. Una magnífica revisión de los trabajos hasta 2012 centrados en el sistema neuronal espejo (MNS Mirror Neural System) en individuos con ASD es [22]. Presenta una revisión de los trabajos que utilizan técnicas de neurociencia (EEG/MEG/TMS/eyetracking/EMG/fMRI) para examinar el impacto de alteraciones en el MNS en la población ASD. Su conclusión es que la única técnica que puede dar información con buena localización de alteraciones en MNS es la fMRI.

Los criterios utilizados en la búsqueda de literatura han sido los siguientes:

- bases de datos bibliográficas: WoS, ScienceDirect, Google.
- intervalo temporal años 2016, 2017 y 2018. (Si hay algún trabajo anterior con alto índice de impacto, aparecerá referenciado en alguno de los obtenidos).
- que el artículo esté disponible como texto completo bien en la biblioteca de la UPV/EHU o en la de la Universidad de Grenoble Alpes. (Para poder leerlo de forma inmediata).

Con los artículos encontrados, se organiza este informe en las siguientes secciones:

- Bases de datos sobre ASD: describe las bases de datos públicas que actualmente son accesibles para realizar estudios sobre biomarcadores neuronales en ASD.
- Técnicas de MRI: realiza una descripción de los distintos tipos de imagen de resonancia magnética que han sido utilizados en los estudios
- Artículos sobre Autismo: resume los estudios y hallazgos encontrados en la literatura.

3. Base de Datos sobre ASD

En [2] se presenta una revisión hasta 2017 de las fuentes de datos disponibles en el estudio del ASD, de ellas dos ofrecen imágenes de resonancia magnética: SFARI y ABIDE.

3.1. Base de datos SFARI

SFARI (Simons Foundation Autism Research Initiative).

La colección es un repositorio de muestras genéticas de 2700 familias que tienen un hijo con ASD (base de datos SSC, Simons Simplex Collection). Para un subconjunto de ellas, 200 casos, (base de datos llamada Simons VIP Variation in Individuals Project) se dispone de imágenes de fMRI y sMRI.

Disponible en <http://www.sfari.org>, con acceso libre previo registro.

3.2. Base de datos ABIDE

ABIDE (Autism Brain Imaging Data Exchange).

En [15] presentan la primera base de datos (ABIDE I), construida agregando los datos disponibles en un conjunto de instituciones, siendo de acceso libre previa inscripción. Contiene datos de 1112 individuos, 539 con ASD y 573 sanos, en un rango de edades de 7 a 64 años. De cada individuo imágenes de R(s)-fMRI, sMRI e información fenotípica.

En [14] se presenta ABIDE II, añadiendo a la base de datos inicial 487 individuos con ASD y 557 sanos, provenientes de datos de otras instituciones. En estos nuevos datos se incluye también información de algunas variables psicológicas así como 284 imágenes de DWI.

Ambas bases de datos están disponibles en http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/abide/. La web contiene también una lista seleccionada de bibliografía agrupada en dos clases: trabajo experimental sobre las bases ABIDE (actualizado a Marzo del 2017), y publicaciones sobre ABIDE en el contexto de disponer de bases de datos compartidas, (actualizadas a Agosto de 2016).

3.3. Base de datos IMAGEN

Surge en el contexto del proyecto LSHM-CT- 2007-037286, financiado por la UE en el marco del FP6, en el periodo 2007-2012. El objetivo principal es identificar la base genética y neurobiológica de la enfermedad mental en adolescentes europeos. Desarrollado por un consorcio de 20 instituciones (países representados: Inglaterra, Alemania, Francia, Noruega, Canadá e Irlanda).

Contiene datos estratificados en tres periodos de la vida de los individuos. Fase 1: adolescentes con 15-16 años; Fase 2: los mismos individuos con 18-20 años, y Fase 3: a la edad de 22 años. Es una base de datos amplia (2223

adolescentes), aunque no específica para el ASD, que contiene también datos biológicos y tests psicológicos. En <http://www.imagen-europe.com> la página principal del proyecto desde donde los datos deberían ser accesibles previo registro.

4. Técnicas de MRI

MRI consiste en la estimulación y detección del cambio en la dirección del eje de rotación de los protones presentes en el H_2O del tejido. La excitación se produce al someter al tejido a un campo magnético intenso, y se considera una técnica no invasiva y poco dañina al no utilizar radiación ionizante. Produce imágenes en 3D y es particularmente apropiada para la obtención de imágenes con gran detalle anatómico de las partes no óseas del cuerpo, algo que es muy difícil para otras técnicas de tomografía. En el cerebro la MRI diferencia materia blanca/gris. El primer aparato de MRI produciendo imágenes de uso clínico data de 1972.

4.1. Structural MRI

sMRI - Análisis de tipo geométrico sobre la materia blanca/gris de MRI: integridad del tejido, volumen, forma, ratio... , permitiendo detectar anomalías (ex: aneurismas, tumores...). En [5] se realiza una revisión de los métodos de análisis de la imagen sMRI. Se presentan también unas guías de interpretación de los resultados en el contexto de la tarea de clasificación: normal/anormal. Aunque el ejemplo de aplicación escogido es el daño cerebral traumático, la revisión de técnicas puede ser válida en otras patologías.

En [31] se exploran los límites de resolución de las imágenes sMRI. Para ello compara imágenes de individuos vivos (datos con ruido debido a respiración, latidos,...) y cadáveres.

4.2. Funcional MRI

fMRI - clase de MRI que es capaz de determinar que áreas del cerebro se activan durante una tarea cognitiva. Se basa en el hecho de que las áreas activas consumen más oxígeno. La fMRI se utiliza para evaluar el estado neurológico siendo de 1992 las primeras imágenes de fMRI en humanos con contraste BOLD, (Blood Oxygen Level Dependent).

En [18] se discute si la fMRI puede utilizarse para detectar la activación de la materia blanca.

En [11] se da una breve revisión de la fMRI, y del problema de comparación de resultados cuando las imágenes han sido obtenidas con diferentes tipos de individuos.

4.3. Resting-State Funcional MRI

R-fMRI - tipo de fMRI (también con contraste BOLD) en la que la adquisición de imágenes se realiza sobre el individuo en estado de reposo: ausencia de estímulo externo o realización de tarea.

En [6] del 2012, artículo del pionero en el desarrollo de esta modalidad de imagen, se analiza el surgimiento de la misma y se presentan los conceptos de conectividad, amplitud de las fluctuaciones, técnicas de análisis y su uso en el estudio de casos clínicos.

En [30] se presenta una introducción al R-fMRI, así como los métodos más comunes para analizar las imágenes señalando sus ventajas y limitaciones. En métodos de segregación funcional (análisis de actividad: funcionalidad de una región del cerebro) presenta el análisis ALFF - Amplitude of Low Frequency Fluctuations, fractional-ALFF y ReHo- Regional Homogeneity Analysis). En métodos de integración funcional (análisis de conectividad: conectividad entre áreas del cerebro), presenta FCDA - Functional Connectivity Density Analysis, ICA - Independent Component Analysis, y GA: Graph Analysis.

En [36] otra revisión de métodos usados en el análisis de R-fMRI: métodos para segregación y para conectividad. En el artículo es también interesante una tabla comparando R-fMRI y fMRI-

4.4. Diffusion weighted MRI, DWI

Dw-MRI -tratamiento de secuencias de MRI relacionadas con la difusión de las moléculas de H_2O . El contraste en la imagen se debe a que el movimiento de las moléculas de H_2O difiere dependiendo del tipo de tejido y se asume una distribución gaussiana de la difusión. La señal de intensidad es típicamente un mapa bidimensional (DWI map). A partir de 1985 se han utilizado para la evaluación de anormalidades intracraneales. Aún siendo en general imágenes de una resolución menor que las imágenes convencionales MRI, es una técnica con éxito en la detección de cambios en el cerebro antes de que la anormalidad sea detectada por una imagen morfológica. En [10]

se encuentra una introducción a DWI. En [19] se proporciona una revisión de las técnicas de difusión en el estudio de la estructura de conexiones en el cerebro. En [9] se presenta una técnica para mejorar la resolución de las imágenes de difusión.

4.4.1. Diffusion Tensor Image

DTI - Modela la difusión en tres dimensiones. El tensor de difusión de la materia blanca/gris es una estructura tridimensional mostrando para cada punto de la imagen la magnitud y la forma de la difusión. Permite obtener información de la microestructura del tejido cerebral. Sin embargo, si en un punto de la imagen las fibras neuronales presentan múltiples orientaciones, la DTI no mapea bien los caminos de difusión (tractografía).

4.4.2. Diffusion Spectrum Image

DSI - Analiza el espectro de la difusión siendo capaz de manejar la no homogeneidad de la difusión intravoxel debida a las múltiples orientaciones de las fibras neuronales. Es por tanto una técnica relevante en tractografía. En las referencias [40] , [26], en las que el primer autor es el pionero en la técnica, se presenta la DSI y su validez en el estudio tractográfico.

4.5. Diffusional Kurtosis Imaging

DKI - Técnica de difusión basada en la difusión no gaussiana del H_2O en tejido biológico. En [37] se introduce la técnica y sus posibles aplicaciones. En [20] se presenta un estudio comparativo orientado a la tractografía de los tres métodos: DTI, DSI y DKI.

5. Mutimodalidad

En los trabajos iniciales se utilizaba un tipo de imagen en la identificación biomarcadores de imagen de neuropatías, y una vez obtenida la localización se producen cambios significativos entre poblaciones se examinaba la misma a cerebral en las otras modalidades disponibles de datos. En el trabajo multimodal el objetivo es combinar (fusionar) los datos de las técnicas disponibles en un mismo análisis con el objetivo de una detección más precisa y robusta.

En [41], una tesis doctoral de 2014, se aborda el problema del modelado estadístico conjunto de información estructural (sMRI) y funcional (fMRI, DTI) de 87 regiones del cerebro. Aunque el caso estudio es el LLD (Late-Life Depression: individuos de más de 50 ó 60 años que sufre por primera vez una depresión severa), la referencia es muy interesante por la metodología que presenta.

En [35] se presenta una toolbox de conectividad de fusión de datos de imágenes neuronales escrita sobre MATLAB. Independientemente de que la toolbox no sea relevante para los no usuarios de Matlab, el artículo está referenciado en este informe por presentar también un análisis-descripción de otras librerías existentes que realizan una fusión parcial de datos. Hace una taxonomía de las mismas en cuatro categorías: ‘Structural’, ‘Functional’, ‘Effective’ y ‘Multimodal’.

6. Autismo con técnicas de MRI

En [21] se presenta una revisión de 2015 de artículos sobre MRI (sMRI y fMRI) para determinar la estructura, función y conectividad cerebral en individuos con ASD. Su conclusión más relevante es que las anomalías detectadas presentan inconsistencias que dependen de la no homogeneidad de la muestra (edad, género, habilidad intelectual, genética...), siendo necesario introducir estos factores en los estudios para un mejor conocimiento de los mecanismos neurológicos del ASD. En [24] una revisión de 2016 que examina el papel de la R-fMRI en el estudio del ASD. También proponen un nuevo foco de atención en el uso de imágenes R-fMRI para categorizar a los individuos con ASD y servir como herramienta de diagnóstico. En [33] se presenta una tesis sobre técnicas de aprendizaje automático sobre imágenes de sMRI en el estudio de ADS y Alzheimer.

En la Tabla 1 se presenta un conjunto de referencias bibliográficas indicando la modalidad de imagen utilizada, la base de datos, las técnicas de clasificación y si aporta localización. Se añade una última columna para señalar algún tema relevante. Esta tabla sirve de resumen de los estudios y hallazgos relacionando MRI y ASD.

En futuras versiones de este documento se hará descripción detallada de estas referencias, así como se introducirían nuevas referencias halladas en la literatura.

Cuadro 1: Referencias sobre autismo.

Ref.	Modo	BD *	Técnica **	Localizaciones ***	Comentario ****
[32]	fMRI	IMAGEN	voxel, cluster	RSFG, rMFG,...	ADS vs. Ansiedad
[7]	fMRI	15ASD;14TD	RFE, SVM, voxel	FFA, OFA, EBA, STS	selección de características
[28]	sMRI	ABIDE	RF, SVM, GBM	si	dependencia de edad, IQ, demografía
[27]	sMRI	ABIDE	RF, GBM	si	hombres, dependencia de edad VIQ, AS
[34]	DTI, MRI	22ASD;10TD	voxel	Amigdalá, Hipp,...	volumetría no significativa, si DTI
[21]	sMRI, fMRI rMRI, DTI	-	-	si	Review dependencia edad
[3]	DTI	MedLine, EMBASE	ROI	SLF, LUF, CC	Meta-análisis 14 ref. seleccionadas
[13]	DTI	PubMed	voxel	CP, SCC	Meta-análisis 13 ref. seleccionadas

continua en la página siguiente

Cuadro 1 – continuación de la página anterior

Ref.	Modo	BD	Técnica	Localizaciones	Comentario
[12]	fMRI, DTI EGG	3 ASD	ROI, ICA	PCUN/PCC, SFG/mPFC LPC, RPC	multimodal
[29]	sMRI, DTI 1H-MRS	15ADS:18TD	CART, ROI	CC, IFG, ...	multimodal
[17]	fMRI	ABIDE	ROI, voxel	PCC, mPC, Hipp,...	estudio de la variabilidad temporal de la conectividad funcional
[4]	R-fMRI	13ADS;13TD	ICA, GCT, GLM	varias RSN	ADS con capacidad funcional alta
[8]	R-fMRI	ABIDE	SVM(+PSO, RFE) RF	varias RSN	RF mejor
[39]	R-fMRI	ABIDE	Entropía, RW	varias RSN	coordinación funcional: redes-redes y red-comportamiento
[1]	R-fMRI sMRI	ABIDE	ROI, DBN		multimodal
[23]	R-fMRI	ABIDE	ROI, DNN		Aprendizaje no Supervisado

continúa en la página siguiente

Cuadro 1 – continuación de la página anterior

Ref.	Modo	BD	Técnica	Localizaciones	Comentario
[16]	R-fMRI	ABIDE	LSTM	capa-región anatómica	red recurrente + datos aumentados.
[38]	DTI		ROI, WBA tractografía	CC, CB, A/SL-F UF, STG	meta-análisis 14 ref. seleccionadas
[25]	sMRI, DTI			si	revisión muy buena caracterización por edad

*TD: Typically Developing - (sanos); MEDLINE: Subconjunto de PubMed; EMBASE: base de datos médica de Elsevier
**RF: Random Forest; SVM: Support Vector Machine; CART: Classification and Regression Trees; GBM: Gradient Boosting Machine; RFE: Recursive Features Elimination; PSO: Particle Swarm Optimization; DBN: Deep Belief Network; DNN: Deep Neural Network; ICA: Independent Component Analysis; GCT Gringer Causality Test; LSTM: Long Short-Rerm Memory; ROI: Region of Interest; GLM: General Linear Model; RW: Random Walk; WBA: voxel-wise Whole Brain Analysis
***RSFG: Right Superior Frontal Gyrus, MFG: Middle Frontal Gyrus; IFG: Inferior Frontal Gyrus; FFA: Fusiform Face Area; OFA: Occipital Face Area; EBA: Extrastriate Body Area; STS: Sulcus Temporal Superior; CC: Corpus Callosum; LUF: Left Uncinate Fasciculus; SLF : Superior Longitudinal Fasciculus; CP: Cerebral Peduncle; SCC: Splenium Corpus Callosum; PCC : Posterior Cingulate Cortex; SFG/mPFC: Superior Frontal Gyrus/Medial Prefrontal Cortex; LPC: Left Parietal Cortex; RPC: Right parietal Cortex; Hipp: Hippocampal formation; RSN: Resting State Network; CB: Cingulum Bundle; A/SL-F: Arcuate/Superior Longitudinal Fasciculus; UF: Uncinate Fasciculus
****IQ: Intelligence Quotient; VIQ - Verbal IQ; AS: Autism Severity

Acknowledgements

Este informe ha sido elaborado durante la estancia (secondment) de Alicia d'Anjou en el Centre Hospitalier Universitaire de l'Universite de Grenoble Alpes (CHUGA) del 14 Mayo al 15 Junio de 2018, con el soporte del proyecto CybSPEED financiado por la Comunidad Europea en la convocatoria MSCA-RISE con grant 777720.. Durante este periodo tambiui acogida por los laboratorios GIPSA y G-SCOP de la Universidad de Grenoble Alpes (UGA). Manuel Graña ha contribuido en la edicinal de este report.

Bibliografía

- [1] AKHAVAN AGHDAM, M., SHARIFI, A., AND PEDRAM, M. M. Combination of rs-fmri and smri data to discriminate autism spectrum disorders in young children using deep belief network. *Journal of Digital Imaging* (2018).
- [2] AL-JAWAHIRI, R., MILNE, E., AND BROCK, J. Resources available for autism research in the big data era: a systematic review. *PeerJ* 5 (2017), e2880.
- [3] AOKI, Y., ABE, O., NIPPASHI, Y., AND YAMASUE, H. Comparison of white matter integrity between autism spectrum disorder subjects and typically developing individuals: a meta-analysis of diffusion tensor imaging tractography studies. *Molecular Autism* 4 (2013), 25–25.
- [4] BERNAS, A., BARENDSE, E. M., ALDENKAMP, A. P., BACKES, W. H., HOFMAN, P. A. M., HENDRIKS, M. P. H., KESSELS, R. P. C., WILLEMS, F. M. J., DE WITH, P. H. N., ZINGER, S., AND JANSEN, J. F. A. Brain resting-state networks in adolescents with high-functioning autism: Analysis of spatial connectivity and temporal neurodynamics. *Brain and Behavior* 8, 2 (2018/05/25 2018), e00878.
- [5] BIGLER, E. D. Structural image analysis of the brain in neuropsychology using magnetic resonance imaging (mri) techniques. *Neuropsychology Review* 25, 3 (2015), 224–249.
- [6] BISWAL, B. B. Resting state fmri: A personal history. *NeuroImage* 62, 2 (2012), 938–944.

- [7] CHANEL, G., PICHON, S., CONTY, L., BERTHOZ, S., CHEVALLIER, C., AND GRÈZES, J. Classification of autistic individuals and controls using cross-task characterization of fmri activity. *NeuroImage : Clinical* 10 (2016), 78–88.
- [8] CHEN, C. P., KEOWN, C. L., JAHEDI, A., NAIR, A., PFLIEGER, M. E., BAILEY, B. A., AND MÜLLER, R.-A. Diagnostic classification of intrinsic functional connectivity highlights somatosensory, default mode, and visual regions in autism. *NeuroImage: Clinical* 8 (2015), 238–245.
- [9] CHEN, N.-K., CHANG, H.-C., BILGIN, A., BERNSTEIN, A., AND TROUARD, T. P. A diffusion-matched principal component analysis (dm-pca) based two-channel denoising procedure for high-resolution diffusion-weighted mri. *PLOS ONE* 13, 4 (04 2018), e0195952–.
- [10] CHILLA, G. S., TAN, C. H., XU, C., AND POH, C. L. Diffusion weighted magnetic resonance imaging and its recent trend—a survey. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 5, 3 (06 2015), 407–422.
- [11] CHOW, M. S. M., WU, S. L., WEBB, S. E., GLUSKIN, K., AND YEW, D. T. Functional magnetic resonance imaging and the brain: A brief review. *World Journal of Radiology* 9, 1 (01 2017), 5–9.
- [12] COCIU, B. A., DAS, S., BILLECI, L., JAMAL, W., MAHARATNA, K., CALDERONI, S., NARZISI, A., AND MURATORI, F. Multimodal functional and structural brain connectivity analysis in autism: A preliminary integrated approach with eeg, fmri and dti. *IEEE Transactions on Cognitive and Developmental Systems* (2017), 1–1.
- [13] DI, X., AZEEZ, A., LI, X., HAQUE, E., AND BISWAL, B. Disrupted focal white matter integrity in autism spectrum disorder: A voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 82 (03 2018), 242–248.
- [14] DI MARTINO, A., O’CONNOR, D., CHEN, B., ALAERTS, K., ANDERSON, J. S., ASSAF, M., BALSTERS, J. H., BAXTER, L., BEGGIATO, A., BERNAERTS, S., BLANKEN, L. M. E., BOOKHEIMER, S. Y., BRADEN, B. B., BYRGE, L., CASTELLANOS, F. X., DAPRETTO, M., DELORME, R., FAIR, D. A., FISHMAN, I., FITZGERALD, J., GALLAGHER, L., KEEHN, R. J. J., KENNEDY, D. P., LAINHART, J. E., LUNA, B.,

- MOSTOFSKY, S. H., MÜLLER, R.-A., NEBEL, M. B., NIGG, J. T., O’HEARN, K., SOLOMON, M., TORO, R., VAIDYA, C. J., WENDEROTH, N., WHITE, T., CRADDOCK, R. C., LORD, C., LEVENTHAL, B., AND MILHAM, M. P. Enhancing studies of the connectome in autism using the autism brain imaging data exchange ii. *Scientific Data* 4 (03 2017), 170010 EP –.
- [15] DI MARTINO, A., YAN, C.-G., LI, Q., DENIO, E., CASTELLANOS, F. X., ALAERTS, K., ANDERSON, J. S., ASSAF, M., BOOKHEIMER, S. Y., DAPRETTO, M., DEEN, B., DELMONTE, S., DINSTEIN, I., ERTL-WAGNER, B., FAIR, D. A., GALLAGHER, L., KENNEDY, D. P., KEOWN, C. L., KEYSERS, C., LAINHART, J. E., LORD, C., LUNA, B., MENON, V., MINSHEW, N., MONK, C. S., MUELLER, S., MÜLLER, R.-A., NEBEL, M. B., NIGG, J. T., O’HEARN, K., PELPHREY, K. A., PELTIER, S. J., RUDIE, J. D., SUNAERT, S., THIOUX, M., TYSZKA, J. M., UDDIN, L. Q., VERHOEVEN, J. S., WENDEROTH, N., WIGGINS, J. L., MOSTOFSKY, S. H., AND MILHAM, M. P. The autism brain imaging data exchange: Towards large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Molecular psychiatry* 19, 6 (06 2014), 659–667.
- [16] DVORNEK, N. C., VENTOLA, P., PELPHREY, K. A., AND DUNCAN, J. S. Identifying autism from resting-state fmri using long short-term memory networks. In *Machine Learning in Medical Imaging* (Cham, 2017), Q. Wang, Y. Shi, H.-I. Suk, and K. Suzuki, Eds., Springer International Publishing, pp. 362–370.
- [17] FALAHPOUR MARYAM, THOMPSON WESLEY K., A. A. E. J. A. M. M. E. D. M. L. T. T., AND RALPH-AXEL., M. Underconnected, but not broken? dynamic functional connectivity mri shows underconnectivity in autism is linked to increased intra-individual variability across time. *Brain Connectivity* 6, 5 (2016).
- [18] GAWRYLUK, J. R., MAZEROLLE, E. L., AND D’ARCY, R. C. N. Does functional mri detect activation in white matter? a review of emerging evidence, issues, and future directions. *Frontiers in Neuroscience* 8 (2014), 239.

- [19] GHOSH, A., AND DERICHE, R. A survey of current trends in diffusion mri for structural brain connectivity. *Journal of Neural Engineering* 13, 1 (2016), 011001.
- [20] GLENN, G. R., KUO, L.-W., CHAO, Y.-P., LEE, C.-Y., HELPERN, J. A., AND JENSEN, J. H. Mapping the orientation of white matter fiber bundles: A comparative study between diffusion tensor imaging (dti), diffusional kurtosis imaging (dki), and diffusion spectrum imaging (dsi). *AJNR. American journal of neuroradiology* 37, 7 (07 2016), 1216–1222.
- [21] HA, S., SOHN, I.-J., KIM, N., SIM, H. J., AND CHEON, K.-A. Characteristics of brains in autism spectrum disorder: Structure, function and connectivity across the lifespan. *Experimental Neurobiology* 24, 4 (12 2015), 273–284.
- [22] HAMILTON, A. F. D. C. Reflecting on the mirror neuron system in autism: A systematic review of current theories. *Developmental Cognitive Neuroscience* 3 (2013), 91–105.
- [23] HEINSFELD, A. S., FRANCO, A. R., CRADDOCK, R. C., BUCHWEITZ, A., AND MENEGUZZI, F. Identification of autism spectrum disorder using deep learning and the abide dataset. *NeuroImage: Clinical* 17 (2018), 16–23.
- [24] HULL, J. V., JACOKES, Z. J., TORGERSON, C. M., IRIMIA, A., AND VAN HORN, J. D. Resting-state functional connectivity in autism spectrum disorders: A review. *Frontiers in Psychiatry* 7 (2016), 205.
- [25] ISMAIL MARWA M. T., KEYNTON ROBERT S., M. M. M. M. O. E. A. H. C. M. F. G. G. L. E.-B. A. Studying autism spectrum disorder with structural and diffusion magnetic resonance imaging: A survey. *Frontiers in Human Neuroscience* 10 (2016), 211.
- [26] J., W. V., PATRIC, H., ISAAC, T. W., G., R. T., AND M., W. R. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 54, 6 (2018/05/29 2005), 1377–1386.

- [27] KATUWAL, G. J., BAUM, S. A., CAHILL, N. D., AND MICHAEL, A. M. Divide and conquer: Sub-grouping of asd improves asd detection based on brain morphometry. *PLOS ONE* 11, 4 (04 2016), e0153331–.
- [28] KATUWAL, G. J., CAHILL, N. D., BAUM, S. A., AND MICHAEL, A. M. The predictive power of structural mri in autism diagnosis. In *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (2015), pp. 4270–4273.
- [29] LIBERO, L. E., DERAMUS, T. P., LAHTI, A. C., DESHPANDE, G., AND KANA, R. K. Multimodal neuroimaging based classification of autism spectrum disorder using anatomical, neurochemical, and white matter correlates. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 66 (05 2015), 46–59.
- [30] LV, H., WANG, Z., TONG, E., WILLIAMS, L. M., ZAHARCHUK, G., ZEINEH, M., GOLDSTEIN-PIEKARSKI, A. N., BALL, T. M., LIAO, C., AND WINTERMARK, M. Resting-state functional mri: Everything that nonexperts have always wanted to know. *American Journal of Neuroradiology* (01 2018).
- [31] MCKETTON, L., WILLIAMS, J., VIVIANO, J. D., YÜCEL, Y. H., GUP-TA, N., AND SCHNEIDER, K. A. High-resolution structural magnetic resonance imaging of the human subcortex in vivo and postmortem. *JoVE*, 106 (2015), e53309.
- [32] MIKITA, N., SIMONOFF, E., PINE, D. S., GOODMAN, R., ARTIGES, E., BANASCHEWSKI, T., BOKDE, A. L., BROMBERG, U., BÜCHEL, C., CATTRELL, A., CONROD, P. J., DESRIVIÈRES, S., FLOR, H., FROUIN, V., GALLINAT, J., GARAVAN, H., HEINZ, A., ITTERMANN, B., JURK, S., MARTINOT, J. L., PAILLÈRE MARTINOT, M. L., NEES, F., PAPADOPOULOS ORFANOS, D., PAUS, T., POUSTKA, L., SMOLKA, M. N., WALTER, H., WHELAN, R., SCHUMANN, G., AND STRINGARIS, A. Disentangling the autism anxiety overlap: fmri of reward processing in a community-based longitudinal study. *Translational Psychiatry* 6 (06 2016), e845 EP –.
- [33] MORADI, E. *Machine Learning Methods for Structural Brain MRIs*. PhD thesis, 5 2017.

- [34] PICHIECCHIO, A., AND CARIGI, T. Brain diffusion tensor imaging and volumetric analysis: Grey and white matter changes in preschool children with autism spectrum disorder. *Autism-Open Access* 06 (01 2016).
- [35] RIBEIRO, A. S., LACERDA, L. M., FERREIRA, H. A., AND TAVANO, A. Multimodal imaging brain connectivity analysis (mibca) toolbox. *PeerJ* 3 (2015), e1078.
- [36] SMITHA, K., AKHIL RAJA, K., ARUN, K., RAJESH, P., THOMAS, B., KAPILAMOORTHY, T., AND KESAVADAS, C. Resting state fmri: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *The Neuroradiology Journal* 30, 4 (2018/05/25 2017), 305–317.
- [37] STEVEN, A. J., ZHUO, J., AND MELHEM, E. R. Diffusion kurtosis imaging: An emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *American Journal of Roentgenology* 202, 1 (2018/05/31 2013), W26–W33.
- [38] TRAVERS, B., ADLURU, N., ENNIS, C., TROMP, D., DESTICHE, D., DORAN, S., BIGLER, E., LANGE, N., LAINHART, J., AND ALEXANDER, A. Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorder: A review. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research* 5, 5 (10 2012), 289–313.
- [39] WATANABE, T., AND REES, G. Brain network dynamics in high-functioning individuals with autism. *Nature Communications* 8 (07 2017), 16048 EP –.
- [40] WEDEEN, V. J., WANG, R. P., SCHMAHMANN, J. D., BENNER, T., TSENG, W. Y. I., DAI, G., PANDYA, D. N., HAGMANN, P., D’ARCEUIL, H., AND DE CRESPIGNY, A. J. Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (dsi) tractography of crossing fibers. *NeuroImage* 41, 4 (2008), 1267–1277.
- [41] ZHAO, W. *Statistical Methodologies for Group Comparisons of Brain Connectivity using Multimodal Neuroimaging Data*. PhD thesis, University of Illinois, Chicago, 2014.