

FINAL DEGREE PROJECT

---

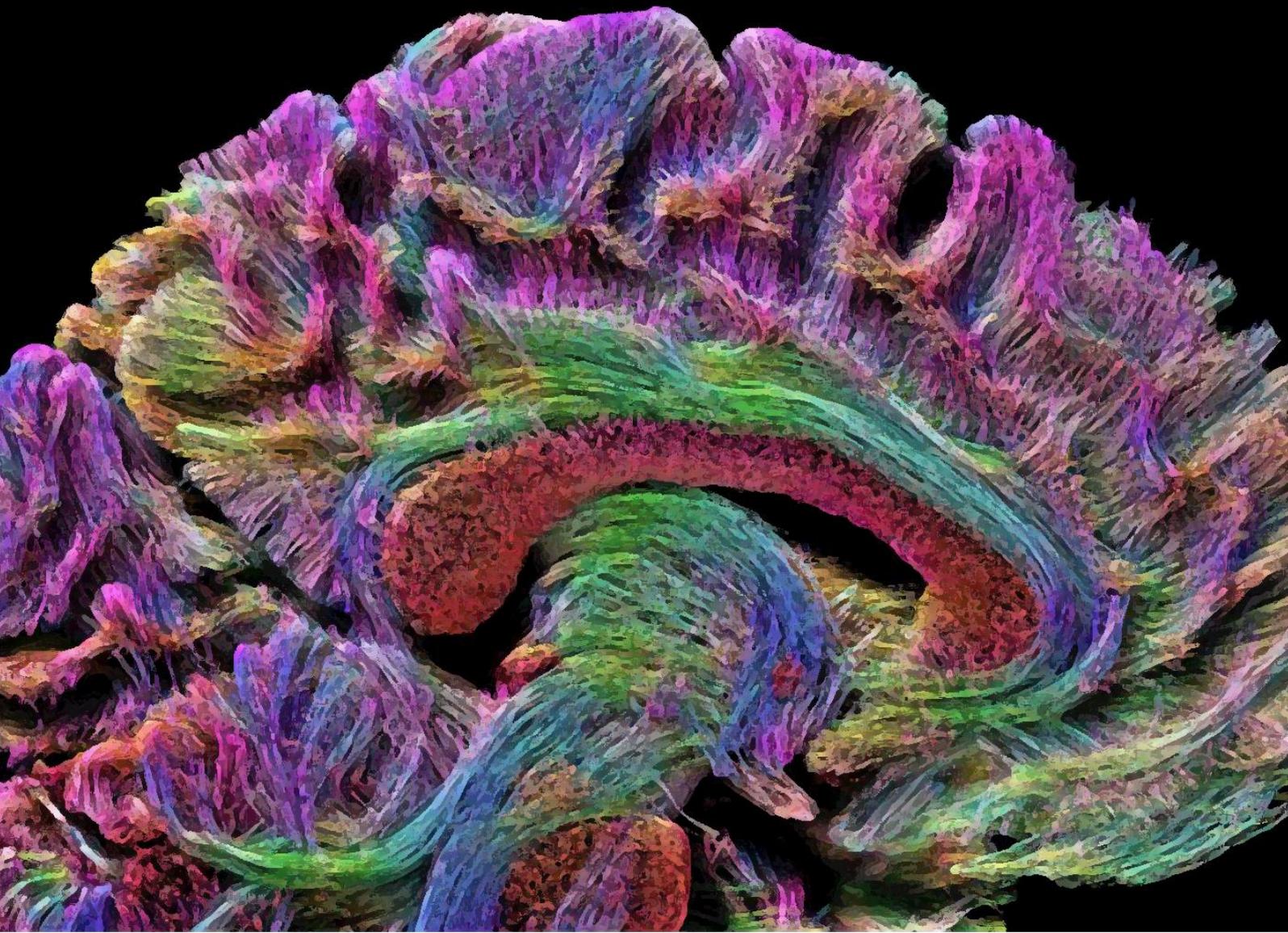
## THE NEUROGEOMETRY PROJECT

How Autistic Spectrum Disorder is reflected in the Fractal  
Dimensionality of multiparametric MRI

---

Marta Reales Moreno

February of 2021



Director: Dr. Salvador Pedraza Gutiérrez

Co-Director: Dr. Teresa Puig Miquel



Faculty of Medicine

FINAL DEGREE PROJECT

---

## THE NEUROGEOMETRY PROJECT

# How Autistic Spectrum Disorder is reflected in the Fractal Dimensionality of multiparametric MRI

---

Author: [Marta Reales Moreno](#)

Director: [Dr. Salvador Pedraza Gutiérrez](#)

Co-Director: [Dr. Teresa Puig Miquel](#)

February of 2021 (Girona)

A faint, light blue background graphic consisting of a network of interconnected nodes and lines, resembling a molecular structure or a complex network diagram, spanning the bottom half of the page.

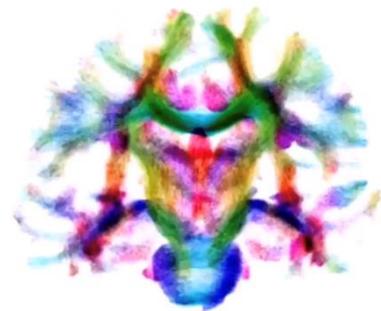
*"Where science ends, art begins"*

Charles Nègre

*"If change is the only constant in nature,  
it is written in the language of geometry"*

John Edmark

To him, my essential support



# Acknowledgements

---

First, I would like to thank Salvador Pedraza Gutiérrez for trusting my idea and allowing me to describe this project under his leadership.

Also, I am grateful to Teresa Puig Miquel for her support and involvement in the methodology planning.

I would like to give thanks to Marc Saez Zafra for all the time dedicated and for lending me a hand in the statistical approach.

Besides, I would like to show appreciation for all the dedication and help that Carles Biarnés has expended teaching me the technical aspects of radiodiagnosis and neuroimage analysis.

As well as, I want to express my gratitude to the team of the *Servei Especialitzat en Salut Mental i Discapacitat Intel·lectual* (SESMDI) from *Parc Hospitalari Martí i Julià* (Salt) that allowed me to understand the ASD up close. Especially, I would like to mention Aida Palacín i Maresma and Susanna Esteba-Castillo that helped me with diagnostic aspects.

Finally, but not less important, I want to thank Daniel Campos Murcia for always supporting me and believing in me since years ago.

---

# Abstract

## THE NEUROGEOMETRY PROJECT: HOW AUTISTIC SPECTRUM DISORDER IS REFLECTED IN THE FRACTAL DIMENSIONALITY OF MULTIPARAMETRIC MRI

**Background** Blood biomarkers levels are useful tools for the diagnosis and follow-up of some diseases – e.g., glycated haemoglobin in diabetes control – so, some organs have a defined rate of molecular synthesis. The brain is not less than other organs, so psychiatric entities must surely leave their footprint in some way. For this reason, if fractal study perspective allows measuring the complexity that characterizes both disease and wellness, clinical differences can be quantified with multiparametric MRI and analysed with fractal geometry – in order to validate new imaging biomarkers.

**Key words** Autistic Spectrum Disorder ▪ Magnetic Resonance Image ▪ Fractal geometry ▪ Imaging biomarkers ▪ Diagnosis

**Objective** To determine imaging biomarkers based on the structural and functional brain connectivity in a first stage – as fractal imaging biomarkers related to the severity of the clinical presentation – and to validate these new imaging biomarkers in a second stage.

**Methodology** The more convenient study design is a multicentre analytical transversal study – addressed to young adults. Participants of the project will be divided into people of the spectrum and neurotypical people as equal as possible.

The study setting in the first stage is to realise a standardized assessment protocol in order to collect the data of the independent variable and covariates. Then, in a maximum period of two weeks after completing the clinical evaluation, it will be performed an MRI to collect the data of dependent variables. At this moment, there will not be more follow-up and all this data will be available in a database. Thus, in the second stage, this data will be used to discuss the validation of new imaging biomarkers.

**Discussion** Among other strengths, this protocol structure serves as an example to expand image biomarkers in other psychiatric or neurological entities – e.g., in drug addiction, depression, eating disorders, sleep disorders, schizophrenia, dementia, and other neurodevelopmental entities. Until the full description of the brain areas – differentiated by age, sex, and the entity – and controlling according to relevant covariates. Therefore, it could be defined a typical neurodevelopment that allows programming models for research and adjusting them to the specific entity – this last in order to help in the differential diagnosis, prognosis, or follow-up.

# CONTENTS

List of figures and tables .....	10
List of abbreviations .....	12
<b>1. Introduction</b> .....	<b>15</b>
1.1 The Neurogeometry Project .....	16
1.1.1 Introduction to the geometry of the brain .....	16
1.1.2 Application of fractal dimensionality to MRI .....	17
1.2 Autistic Spectrum Disorder (ASD) .....	18
1.2.1 Epidemiology .....	20
1.2.2 Etiology and physiopathology .....	22
1.2.3 Clinical presentation .....	26
1.2.4 Diagnostic management and classification .....	31
1.2.5 Asperger's syndrome and other differential diagnoses .....	33
1.2.6 Therapeutic options .....	34
1.2.7 Prognosis .....	37
1.2.8 Cutting-edge investigation .....	39
1.3 Justification .....	45
1.4 References .....	46
<b>2. Hypothesis and objectives</b> .....	<b>52</b>
2.1 Hypothesis .....	52
2.2 Main objective .....	52
2.3 Specific objectives of the first stage .....	52
2.4 Specific objectives of the second stage .....	52

<b>3. Materials and methods</b>	<b>53</b>
3.1 Study design and setting .....	53
3.2 Participants .....	55
3.2.1 Criteria of the study population .....	55
3.2.2 Sample .....	56
3.3 Procedures of the first stage .....	57
3.3.1 The setting of data collection .....	57
3.3.2 Study variables .....	57
3.3.3 Data acquisition .....	60
3.3.4 Data processing .....	63
3.3.5 The Neurogeometry Project .....	64
3.4 Procedures of the second stage .....	66
3.4.1 The setting of data collection .....	66
3.4.2 Study variables .....	67
3.4.3 Data acquisition .....	69
3.4.4 Data processing .....	69
<b>4. Statistical analysis</b>	<b>70</b>
4.1 Descriptive analysis .....	70
4.2 Bivariate inference .....	70
4.3 Multivariate inference .....	71
<b>5. Feasibility</b>	<b>72</b>
5.1 Research team .....	72
5.2 Work plan .....	72
5.3 Budget .....	75
<b>6. Discussion</b>	<b>76</b>
6.1 Ethical considerations .....	76
6.2 Study limitations and strengths .....	77
6.3 Impact on the National Health System .....	78

7. Annexes	79
7.1 Health networks by provinces	79
7.2 Informed consent of the project	80
7.3 Quick-fill sheet for the registration into the database	83
7.4 Confidentiality agreement (for professionals)	84
7.5 ADOS-2	85
7.6 K-BIT	100
7.7 RBQ	104
7.8 ABC-ECA	106
7.9 EQ	108
7.10 Koynos sensory profile	110

# LIST OF FIGURES AND TABLES

## FIGURES

Figure 1. Simple fractal example .....	15
Figure 2. Representation of the random walks motion of particles .....	17
Figure 3. Puzzle ribbon as the universal sign of ASD awareness .....	19
Figure 4. Representation of the worldwide average prevalence of ASD .....	20
Figure 5. ASD diagnosis in men is five times more frequent than in women .....	20
Figure 6. Prevalence data of ASD in % .....	21
Figure 7. Map of prevalence data of ASD .....	21
Figure 8. Overview of immune abnormalities in ASD .....	24
Figure 9. Differences between ADI-R and ADOS-2 .....	31
Figure 10. Localization of caudate nucleus .....	39
Figure 11. Localization of corpus callosum .....	40
Figure 12. localization of amygdala .....	40
Figure 13. Localization of insular cortex .....	40
Figure 14. Localization of cingulate cortex .....	41
Figure 15. Patterns of temporal lobe activation in fMRI .....	42
Figure 16. Simplified description of the project with block diagram .....	53
Figure 17. Map of reference hospitals of project's health networks .....	54
Figure 18. Description of the first stage with block diagram .....	57
Figure 19. Distribution of intelligence quotient scores .....	59
Figure 20. Normalization images with FSL software .....	63
Figure 21. Principle of evaluating the fractal dimension using the box counting method .....	65
Figure 22. Description of the second stage with block diagram .....	66

## TABLES

Table 1. Classification of the spectrum .....	32
Table 2. Some pharmacological options in case of need .....	35
Table 3. Clinical presentation variables and its measurement .....	61
Table 4. Regions of interest (ROI) as potential image biomarkers .....	63
Table 5. Representation of the study timeline with a Gantt diagram .....	74
Table 6. Budget of the project .....	75

## LIST OF ABBREVIATIONS

ABA	Applied Behavioural Analytic
ABC-ECA	Aberrant Behaviour Checklist
ACC	Anterior Cingulate Cortex
ADHD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS-2	Autism Diagnostic Observation Schedule-Second Edition
AQ	Autism spectrum Quotient
ASD	Autistic Spectrum Disorder
ASSQ-Girl	Autism Spectrum Screening Questionnaire-Girl
ASSQ-REV	Autism Spectrum Screening Questionnaire-Revised
BAP	Broader Autism Phenotypes
CADD	Cassandra Affective Deprivation Disorder
CEIC	<i>Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica</i>
CI	Circumscribed Interests
CSMA	<i>Centre de Salut Mental d'Adults</i>
DLPFC	Dorso-Lateral Pre-Frontal Cortex
DMN	Default-Mode Network
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual on Mental Disorders 4 <sup>th</sup> edition
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual on Mental Disorders 5 <sup>th</sup> edition
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EQ	Empathy Quotient
ESDM	Early Start Denver Model
FFA	Fusiform Face Area
FG	Fusiform Gyrus
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
GABA	Gamma Amino-Butyric Acid
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 <sup>th</sup> revision
IFG	Inferior Frontal Gyrus

IS	Insistence on Sameness
M-CHAT	Modified Checklist for Autism in Toddlers
MHC	Major Histocompatibility Complex
MNS	Mirror Neuron System
MPFC	Medial Pre-Frontal Cortex
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NO <sub>2</sub>	Nitrogen dioxide
O <sub>3</sub>	Ozone
OFC	Orbito-Frontal Cortex
CO <sub>2</sub>	Carbon dioxide
PAH	Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
PCC	Posterior Cingulate Cortex
PM <sub>2.5</sub>	Particulate Matter with diameters that are generally 2.5 micrometres and smaller
PM <sub>10</sub>	Particulate Matter with diameters that are generally 10 micrometres and smaller
PT	Planum Temporale
RBQ	Repetitive Behaviour Questionnaire
ROI	Region Of Interest
RRB	Restricted and Repetitive Behaviours and interests
RSMB	Repetitive Sensory-Motor Behaviours
SESMDI	<i>Servei Especialitzat en Salut Mental i Discapacitat Intel·lectual</i>
sMRI	Structural Magnetic Resonance Imaging
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
STG	Superior Temporal Gyrus
TEACCH	Treatment and Education of Autistic and related Communication-handicapped Children
VMPFC	Ventro-Medial Pre-Frontal Cortex
XSM	<i>Xarxa de Salut Mental</i>

Nowadays, maybe it is not still evident that people *with* ASD are not patients. To have an atypical neurodevelopment is not strictly to have a disease. For this reason, it is thought necessary to dedicate a page to raise awareness.

# 1. INTRODUCTION

Blood biomarkers levels are useful tools for the diagnosis and follow-up of some diseases – e.g., glycated haemoglobin in diabetes control, high-density lipoprotein cholesterol in cardiovascular risk, receptor tyrosine-protein kinase erbB-2 in breast cancer, and others – so, some organs have a defined rate of molecular synthesis.

The brain is not less than other organs, so psychiatric entities must surely leave their footprint in some way. Inside this organ occurs a large set of mechanisms that define the neurodevelopment – over the synapse elimination and formation – and the brain is always evolving – so, its development is not a finite process during the lifetime. These changes are minimal if they are evaluated for seconds. Nonetheless, changes are especially appreciable if these are observed over the years. In health, anamnesis and explorations are crucial but – apart from diagnostic tests and some laboratory analyses – , what complementary tools of measure does psychiatry have?

Fractal study perspective allows measuring the complexity that characterizes both disease and wellness (1). It is difficult to predict which sensibility and specificity will have fractals in ASD diagnosis. Nevertheless, there would be an immense work done if the human could quantify something complex with mathematics. Thus, neural pathways could be described by decimal dimensions – so, between integers.



Fig.1 Simple fractal example.  
 Designed by the author.

## 1.1 The Neurogeometry Project

### 1.1.1 Introduction to the geometry of the brain

The brain, through the human eye and/or the language, is used to perceive units – a unit is the quality of a complete whole, a composition of concordant but non-divisible parts. In other words, the unit can be used as a magnitude of measurement. The concept of unit is useful and adaptive in social communication and it is related to the Euclidean geometry – a topological geometry explained by points, lines, curves, and others. (2)

From Euclid's postulates, the motion of molecules can be described by geometric distances (2) – for example, through neural tracts. Thus, a larger scale – e.g., the cerebellum – or a smaller scale – e.g., the amygdala – can be chosen as the study model. However, these distances have limitations to represent brain areas (3).

However, if the distance of a brain pathway is measured on a 1:1 scale, a general line will plot it. If this line is focused, such as a 2:1 scale, the brain tract can no longer be represented by a single distance. So, when the geometry varies according to the scale of observation, it is named fractal geometry – which represents decimal dimensions (4).

Briefly, if you have a tangerine in front of you, its three dimensions of space are clear. However, if the tangerine is put on the table and enough distance is taken, this is a point in space – i.e., a zero dimension.

Following the concept of scale, neural tracts could be compared with the recurrence of a tree crown or to Russian dolls. So, this characteristic of self-similarity is called fractal – which can be treated as a geometry or as a dimension. The word *fractal* is based on the Latin *fractus* that it means irregular, interrupted, broken, fractured. Although notions of recursion had started in the 17<sup>th</sup> century, it was not until 1975 when Benoit Mandelbrot used for the first time the term fractal. He said that “lawless” nature phenomena – such as the coastline or the lightning travel, clouds, mountains, the bark of trees, or even works of art – could be described geometrically with fractals (1).

## 1.1.2 Application of fractal dimensionality to MRI

Diffusion is the random migration of molecules or small particles from the movement due to thermal energy. These random walks can be defined over the microscopic and the macroscopic theories that delineate the spatial and temporal variation of the nonuniform distribution of particles (5,6). In this way, it is applied to diffusion tensor imaging (DTI) that it has been proven to be a tool for the fractal description of the brain (7).

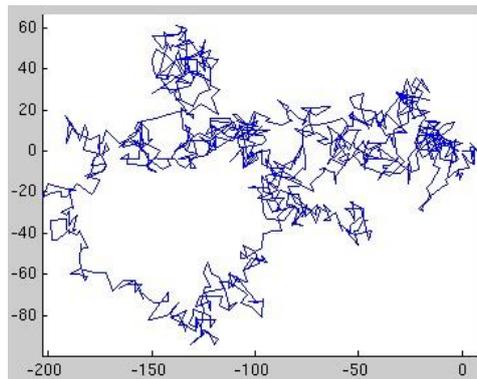


Fig.2 Representation of the random walks motion of particles. Extracted from the Matlab database.

The fractal dimensionality has been found to be effective in describing the complex morphology of the brain and, therefore, suitable to distinguish between different entities in brain MRI. Fractal analysis has been adopted in several studies on brain MRI classification, thanks to the ability it provides to evaluate the self-affinity at different scales and the long-range correlations of an image – then, to use the results for discrimination (8).

## 1.2 Autistic Spectrum Disorder (ASD)

The concept of autism was coined in 1911 by the German psychiatrist Eugen Bleuler, but it was used to describe a symptom of the most severe cases of schizophrenia. He said that this symptom in children was characterized by avoiding unsatisfactory realities and replacing them with fantasies and hallucinations – but he considered it “an exaggeration of a physiological phenomenon” present in all humans and manifested in normal fantasies and desires. Bleuler attributed its etymological roots to Freud and Havelock Ellis, through the term “autoeroticism” – where other professionals supported it (9).

The first documentations of autism as a syndrome was in 1943 by Leo Kanner who described children with social differences, insistence on sameness, and language delays or irregularities. Otherwise, Hans Asperger in 1944 described some children as “little professors” with circumscribed interests, intact abilities in some aspects of language, and with social discomfort (10).

Due to the influence of psychodynamic theories, autism was still known as a childhood form of schizophrenia. Moreover, this was thought to be caused by social deprivation or poor parenting. So, it would take time to recognize familial qualities and some genetics in parents of a child with ASD. Nowadays, these qualities are known as Broader Autism Phenotypes (BAP) but not as a cause of it (9,10).

However, the 1959 Mental Health Act wanted to abolish distinctions between hospitals and to consolidate community care. This large-scale closure of institutions for people with intellectual irregularities caused considerable administrative problems – e.g., the need to integrate children who had been isolated – in association with the growth of parenting action groups (9).

First, schizophrenia was defined in nine points to standardize the diagnosis. Then, in the 1960s, British child psychologists reformulated the definition of autism to meet the needs of a new child development model. Referred to this new concept, Michael Rutter, as a child psychiatric researcher, said “the child with autism has a deficiency of fantasy rather than an excess”. So, all this situation explains the increase in autism cases (9).

Over the years, the concepts of “psychosis” and “schizophrenia” were excluded rigorously, approximating the current clinical definition of autism (9). In this way, the base for conceptualizations was made by Uta Frith in 1989. Moreover, for years, a myriad of theories have been described to explain the behaviour of children with ASD, and some theories even attempt to explain it through the functions of the brain areas. Simon Baron-Cohen's theory of mind is much known (10).

Nowadays, autism has been generalized as Autistic Spectrum Disorder (ASD), defined as a heterogeneous set of categories that are differentiated by cognitive, evolutionary, and behavioural characteristics – within developmental disorders (9,10).

Anatomically, ASD is explained as a disorder of neurodevelopment associated with neural structures with an excess of local connections and with a deficit of connectivity in medium and long distances. Apparently, due to alterations in the synapse elimination or the synapse formation (11,12).

In the eyes of ASD, it is considered that there are people with neurotypical development and other people with neurodevelopment within the spectrum. So, ASD is more like a symptom, a behavioural parameter, a structural condition, but – as it may show disabilities of varying degrees – sometimes it is wrongly considered as a disease.



Fig.3 Puzzle ribbon as the universal sign of ASD awareness.

Extracted from *espectroautista.info*.

## 1.2.1 Epidemiology

About sex prevalence, it is 3-8 times more likely for a man to receive a diagnosis of ASD compared to a woman. On the recent data, it is suggested that the male-female ratio may be biased due to the lack of identification of women with ASD – because of the predominance of male profile vision. So, sometimes it is forgotten that women with ASD are able to hide their deficits (13).

Around the world map and the graphic below, the prevalence studies do not seem to be consistent between them. In general, it should be noted that epidemiological studies are conducted in child and youth population of a country area and are influenced by the diagnostic criteria – e.g., DSM-IV, DSM-V, ICD-10 – and the year of publication. Thus, statistics differ between concepts used in different countries and the update over the years of these criteria according to the research (14).

So, in the last few years, the spectrum has been an active discussion about the diagnostic categories. For instance, the DSM-IV classification distinguished between Autistic Disorder, Asperger's Syndrome, and Pervasive Developmental Disorders. Nevertheless, DSM-V differentiates ASD around levels of severity based on the needed level of support (14).

### WORLDWIDE

The prevalence of ASD is estimated at 1 child in 70-90 children (14).

### CATALONIA

In early care centres, the prevalence of ASD is estimated at 1 child in 175 children. That shows the need to increase the awareness and training programs for professionals for the early detection of ASD (15). So, there are both crucial to be aware and to investigate in ASD.

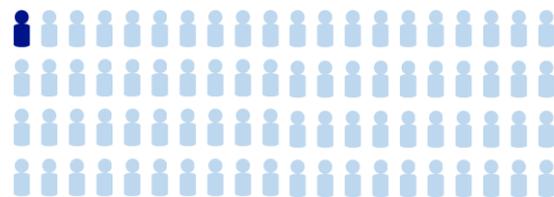


Fig.4 Representation of the worldwide average prevalence of ASD (14). Designed with *infogram.com*.

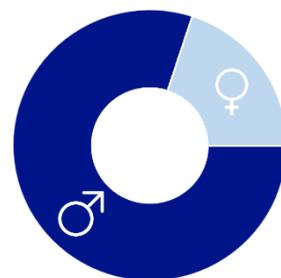


Fig.5 ASD diagnosis in men is five times more frequent than in women (13,14). Designed with *infogram.com*.

For every revision in the diagnostic criteria of ASD, epidemiological studies appear to increase the prevalence globally – but the current evidence does not support an increase in the incidence. So, this increase could be explained by the awareness, changes in criteria definitions, and services availability – such as better diagnostic tools and improved reporting (14).

However, it is notorious that awareness and screening programs play a very important role in prevalence – but it must be said that stigma affects both high and low rates (14).

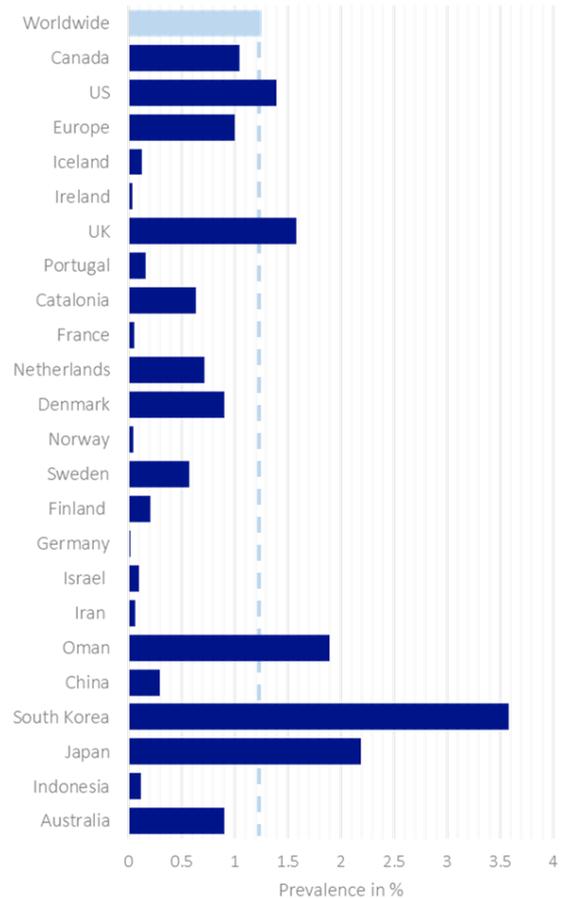


Fig.6 Prevalence data of ASD in % (14,15).

Designed by the author.

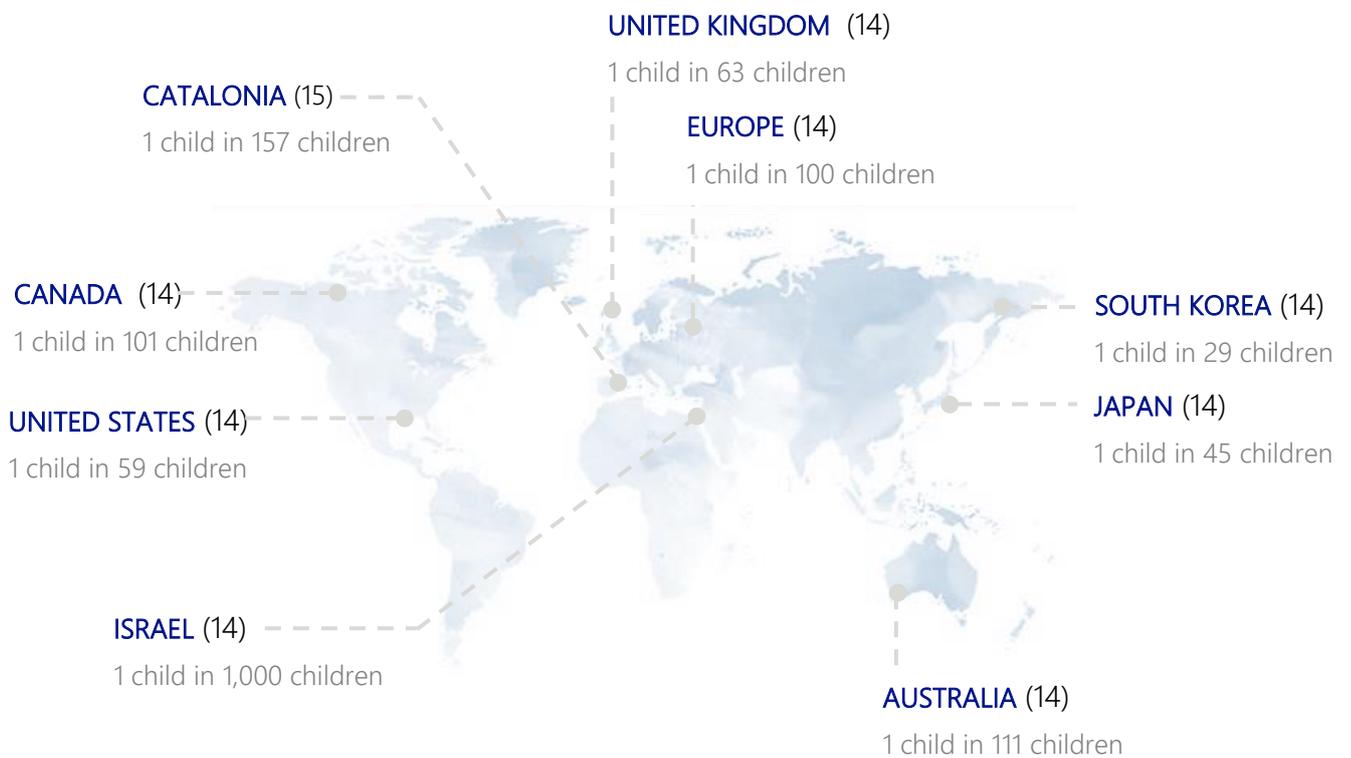
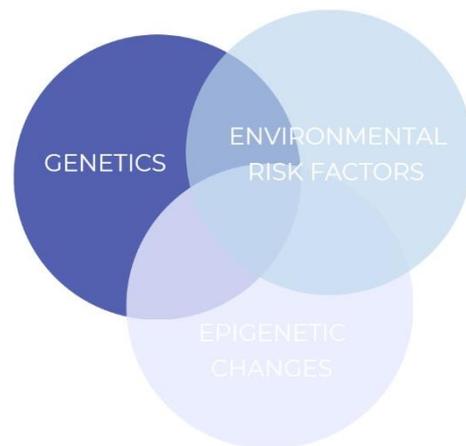


Fig.7 Map of prevalence data of ASD (14,15). Designed by the author.

## 1.2.2 Etiology and physiopathology

ASD is included in **neurodevelopmental disorders**. Neurodevelopment is an extensive process that begins in the third gestational week with the differentiation of the neural progenitor cells. It must not forget that the brain is constantly changing throughout the lifetime; however, developmental processes present a remarkable activity until adolescence – mainly with genetics and the environmental contribution. These processes support the outcome of the complex and dynamic structure of the brain (16).

In this way, ASD is a chronic and multifactorial entity that is shown as an atypical neurodevelopment. Moreover, ASD has been differentiated etiologically into **syndromic or secondary ASD** and **idiopathic or primary ASD** – the most frequent etiology also named essential or nonsyndromic ASD (17).



Syndromic ASD is related to a genetic disorder strongly associated with the spectrum – it occurs in 4-20% of cases (17). So, ASD could be a common manifestation for some disorders as fragile X syndrome (*FMR1*), Rett syndrome (*MECP2*), tuberous sclerosis (*TSC1*, *TSC2*), Phelan-McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome, *SHANK3* mutations), maternal 15q11-q13 duplication syndrome, and an immeasurable amount of other disorders (17,18).

### GENETICS

The key role of genetics – in syndromic and idiopathic ASD – is explained by the overlap of ASD with epilepsy, intellectual disability, metabolic disorders, schizophrenia, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), along with other entities (17). ASD genetics are highly heterogeneous and are explained as chromosomal aberrations (17), mutations of single-gene or more genes (17), copy number variants (common and rare genetic variants) (17,19-21), maternally derived alterations (17,21), mitochondrial disorders (22), and others but many remain unidentified. Nonetheless, it is not profitable to identify genetics in all cases – as it is very heterogeneous and has an immense cost (17).

Genetically, the female-limited expression is associated with the cellular interference phenomenon – the random X chromosome inactivation that leads to tissue mosaicism (17).

## ENVIRONMENTAL RISK FACTORS

**Decreased levels of some nutrients and minerals** – e.g., folate, iron, or polyunsaturated fatty acids – have been demonstrated to result in adverse structural, cognitive, and behavioural outcomes. Therefore, short inter-pregnancy intervals are vulnerable to nutritional deficiencies due to increased metabolic demands. Besides, high **prenatal alcohol exposure** has effects on neurodevelopment (23).

Also, prenatal **elevated fetal testosterone levels in the amniotic fluid** have been observed associated with the spectrum and this pattern has been found in close relatives (24). **Fever**, as well as some **infections during pregnancy** – e.g., rubella, cytomegalovirus, or influenza –, have been linked to increased risk of ASD. Moreover, some **maternal medications during pregnancy** – such as thalidomide, valproic acid, or selective serotonin reuptake inhibitor – demonstrate that pharmacological agents during fetal brain development have the potential to initiate a pathway to the spectrum (23).

Adequate levels of maternal thyroid hormones – i.e., T3 and T4 – during the first part of pregnancy are required for fetal neurodevelopment. Thus, these hormones are involved in neuronal growth and cell migration, and in the differentiation of the hippocampus, cerebral cortex, and cerebellum (dendritic development of Purkinje cells). So, through **disruption of thyroid** homeostasis (endocrine disruption mechanism), some **environmental chemicals** may alter brain development – such as halogenated compounds (e.g., dioxin), esters (e.g., phthalates related to PVC), or pesticides (e.g., endosulfan, dicofol). Nonetheless, other mechanisms that could be involved are serotonergic systems, monoamine oxidase or acetylcholinesterase activity, GABA function, and lipid metabolism. For all this, it has been described a gene involved in metabolizing these chemicals – Paraoxonase 1 (*PON1*) – as a susceptibility factor for the association with ASD (23).

About air pollution, it has been identified some **hazardous air pollutant chemicals** as significantly related to the spectrum – e.g., trichloroethylene, vinyl chloride, cadmium,



mercury, nickel, and diesel particulate matter –; although there are no statistically significant associations when adjusting for demographic factors (23). So, the evidence of toxicity is limited, but the strongest evidence has been observed, through oxidative stress and immune-mediated pathway, on prenatal exposure to particulate matter (PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>), nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>), ozone (O<sub>3</sub>), carbon dioxide (CO<sub>2</sub>), and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) (25-28).

This mercury does not refer to vaccines – so, it is important to note that there is no evidence of a causal association between mercury vaccines and ASD.

It is statistically significant the influence of some **obstetric conditions** – i.e., preterm birth and intrauterine growth restriction – as potential risk factors for ASD (29).

In ASD, there is evidence of **immune dysfunction** associated with increased plasma pro-inflammatory factors and neuroinflammation in the brain – documented as increased inflammatory cytokine and chemokine production in the brain and cerebrospinal fluid. This immune disruption seems to be associated with MHC haplotype (B44-Sc30-DR4, HLA-DRB1, alleles of HLA-A2) and also with complement C4 alleles (12,30).

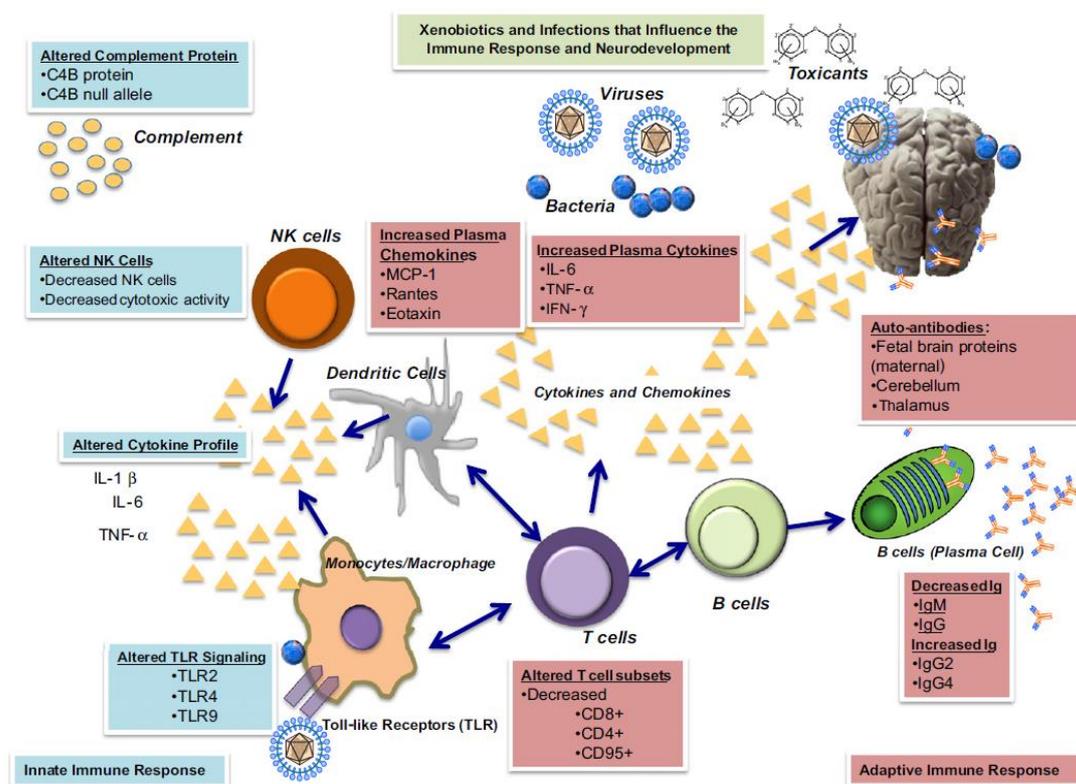


Fig.8 Overview of immune abnormalities in ASD. Extracted from (30).

In brain development, microglia and astrocytes play a key role in synaptic pruning. Thus, it has been suggested that **metabolic products from microbiota** – such as tryptophan and short-chain fatty acids – may affect microglia and astrocytes in neurocognitively developing infants. To cause neurocognitive deficits due to inflammation, these enteric infections cause dysbiosis of the intestinal microbiome, malnutrition, and chronic inflammation. However, there is still a lack of evidence on how the microbiome compromises neurogenesis and synaptic pruning – so, that it could lead to the spectrum or other entities (31,32).

### EPIGENETIC CHANGES

In the case of monozygotic twins, the description of genetics and the environment would predict that both twins would have ASD and the same phenotype. After all, this not happens in all cases, so it has been demonstrated that the risk of having ASD has been divided into three components ACE: A (additive genetics), C (common twin environment), and E (unique twin environment). Therefore, **epigenetic changes** – such as DNA methylation and histone modification – play an important role in neurodevelopment (29,33).

Moreover, in germ cells of older parents, the accumulated exposure to different environmental toxins throughout life seems to emerge genomic and epigenetic alterations. This exposure appears as age-related DNA-methylation changes in people with ASD (29).



### 1.2.3 Clinical presentation

The clinic in ASD is treated differently by sex and age, but sometimes it is reduced to the **triad of behavioural domains** – defined by Lorna Wing:

-  communication abnormalities,
-  difficulties in social development,
-  and presentation of restricted and repetitive behaviours and interests.

However, this does not imply that the triad must be strictly complied with – between people with ASD there are qualitative and quantitative differences in the symptomatology. Moreover, it is common to simplify in two domains – so, it is joining communication deficits with social impairments (10).

#### SOCIAL AND COMMUNICATION DEFICITS

About ASD, their communication difficulties are usually initiated during the first year or two of life. Children show **delays or failures to achieve social communication and other developmental milestones**. Besides, a **delay in language development** in which before 2 years old the infant has not spoken single words or in which before 3 years old cannot string multiple words for simple sentences (10,34).

In either way, about 70% of children with ASD develop functional language, but there are **atypical speech quality** – such as abnormalities in the volume, the intonation, the speed, the rate, or the accentuation. Grammatical structures are often immature with **stereotypical and repetitive patterns of the language** – e.g., metaphorical language, neologisms (idiosyncratic or invented language), echolalia (imitating sounds or repeating words involuntarily), or even to reproduce behaviours from a specific person. In some cases, it could be observed hyperlexia – so, they can read with a level of receptive language (comprehension) but, after all, they have a lower expressive language (vocabulary). Must say that this comprehension does not contemplate some simple questions, instructions, or jokes (10,34).

Around the uncommon social interaction, communication is not compensated with other language modes. Thus, there are **irregularities in non-verbal language** – such

as a lack of eye contact and social smile, unmotivated laugh, and abnormalities in facial expression and gestures (10).

As children become more verbally fluent, **impairments in reciprocity** while speaking are persistent. Along with **empathy deficits** according to mental age, it leads to the difficulty to start or sustain a conversation with others (10,34).

Therefore, the **deficit of social contact** – appropriate at the development level – is remarkable and lasting, and distinguishes ASD from other developmental disorders. The difficulty with social engagement is reflected in the lack of spontaneous search for enjoyment, interests, or objectives shared with other people – sometimes due to indifference towards some people. Thus, the interaction with people is unused – e.g., waiting for specific responses to ritualized questions, without knowing limits, and with inadequate actions. Then, there is a tendency to isolation choosing solitary activities – but it is not pertinent to say that people with ASD do not have relationships and social contact (10,34).

- In childhood, there is usually a lack of interest in establishing friendships, while in adulthood, the low social contact may be due to a lack of understanding the social interaction conventions. So throughout the development, passive participation in social interaction can be given and even interested in it (34).
- In general, it can be said that women with ASD achieve skills that make diagnosis difficult but that somehow adapt them to life – to a greater or lesser degree depending on the intellectual disability. So, voluntarily and imitating their environment, women often maintain some social interaction. Often, women with ASD only are diagnosed when they have major behavioural problems or when they have an intellectual disability (13,24).

#### RESTRICTED AND REPETITIVE BEHAVIOURS AND INTERESTS (RRBs)

The heterogeneity in RRBs leads to explain this behaviour in different expressions – not to forget that, in lower severity, RRBs can be observed in neurotypical people and other disorders. One element is the **Repetitive Sensory-Motor Behaviours** (RSMB) that are frequently associated with lower cognitive and adaptive functioning in ASD – e.g.,

mannerisms, unusual sensory interests, repetitive use of objects, walk on tiptoes (10). Besides, other repetitive motor manners can be stereotypical body movements that include hands – e.g., fluttering or hand flapping, knocking with a finger, touching something repeatedly – or the entire body – e.g., leaning, swaying, and others (34).

The second type of RRBs is the **Insistence on Sameness** (IS) that is independent of other phenotypic characteristics like cognitive abilities – e.g., desire for routine and difficulties with change in it (adherence to specific and even non-functional habit), compulsions or rituals, resistance to changes (e.g., a catastrophic reaction when an object has been changed at home) (10,34).

Finally, the third aspect is the **Circumscribed Interests** (CI) – e.g., intense and focused hobbies, strong interests with particular topics (i.e., specialized knowledge about something). Usually, it tends to the interest in systems that can be understood through norms and regularities. Then, the **systematization skills are in consonance or superior to mental age** (10,34).

- As for women, the range of interests is narrower but more socially oriented – e.g., to animals, science, art, or television people –, while men are more interested in history, technology, vehicles, or animals. Some neurophysiological data have demonstrated associations with restricted interests and the right intraparietal sulcus in women – related to intention interpretation – and with the right orbital gyrus – related to executive function. However, this connectivity is not expressed in men. Although men have a higher score on restricted interests, the severity of repetitive and restricted behaviours does not differ between the sexes (13,24).

Besides, people with ASD have visual search skills and superior attention to detail but less in global tasks. Likewise, ASD shows **attention persistence** – relative to an alteration of the frontal lobe, which does not affect the same intensity in all people with ASD. The aspect in which attention is fixated depends on cognitive abilities – it can be focused on parts of objects (such as buttons or any part of the body), it can be concentrated on movements (such as turning a car wheel, the opening and the closing of a door, or an electric fan), or others (34).

- In adults, high-functioning can be observed in tasks that involve long-term memory such as train schedules, dates, song lyrics heard years ago, or others (34).

## OTHER BEHAVIOURAL MANIFESTATIONS

**Temperament and regulatory difficulties** are described since 3 months of age or the first-year-old – as the exhibition of extreme temperaments (emotional flatness, high levels of frustration, and/or irritability), irregularities in food intake (e.g., limiting few foods), sleep difficulties (e.g., staying awake while swing). Temperament and/or regulatory difficulties can be expressed as hyperactivity, tantrums – especially in children –, impulsivity, aggressiveness, self-harm behaviours – such as head bumps or bites in fingers, hands, or wrists –, reduced attention, lack of imagination in complex play, intense linkage to unusual objects, intense attachment to a specific person, and others (34,35).

About the **expression of emotions**, it may seem an apparent absence of emotional reactions with changes in humour or affectivity – such as crying or laughing without apparent reason. Nevertheless, it is not appropriate to say that people with ASD do not have feelings and emotions – so, there is a difficulty in expressing and describing it. Thus, there are also difficulties in identifying emotions and feelings of others, and the impact of one's behaviour on others – i.e., empathy deficits (34).

Moreover, there may be prevalent **affective lability with sensory reactivity** – high pain tolerance, hypersensitivity in physical contact, an exaggerated reaction in front of visual inspection (e.g., light, colours), sounds, or tactile sensations. In this way, there could be an excess of response to non-painful stimuli, but also an absence of response to real dangers. Often is observed indifference or aversion to affection samples or physical contact – though, it is not correct to say that people with ASD reject all physical contact (34,35).

Elseways, not referring to the repetitive behaviours mentioned as RSMB, **motor impairments** might be shown as delays in motor milestones of development in toddlers, problems with coordination and balance, lower levels of symmetry in the first months of life, low muscle tone and hypoactivity in the first-year-old, along with others. Many times, some motor impairments solve over the years – as these early conditions may result from the developmental disorder rather than ASD specifically (35).

In ASD, **cognitive abilities are usually irregular**. Socially, sometimes the spectrum is related to a misconception in which it is associated with intellectual disability. While around 45% of children with ASD present an intellectual deficiency, others have a medium or higher intellectual coefficient – this last defined as high-functioning ASD. Moreover, the intellectual coefficient could be influencing the severity of ASD (34,36).

#### PATTERNS OF ONSET

ASD manifestations could emerge at different developmental stages – it is due to a different pattern of onset and reflects the plasticity of early development. In the early onset pattern, children start to show ASD symptoms as early as 3 months of age or the first-year-old. In contrast, there is another pattern of onset called regression pattern in which children have a period of typical development, but when children are 15-24 months of age this regression begins to express a significant loss of social interest, words or communicative intent, imitative gestures, and sometimes cognitive abilities. This type of pattern – regression – occurs in a 32% and it may be associated with a background of family history. Otherwise, ASD belongs to pervasive developmental disorders, within this group, there is the childhood disintegrative disorder in which regression could begin even around 10 years old – but this onset does not exclude that ASD is a chronic entity from birth (10,35,36).

#### BROADER AUTISM PHENOTYPE (BAP)

The Broader Autism Phenotype (BAP) is attributed to the sub-diagnostic threshold ASD traits in families of people with ASD. This set of traits are more frequent in families of children with ASD than in the general population – often seen in the father – so, this explains a part of the genetic basis of the spectrum. BAP shows social trends that are similar to ASD, but that does not impair the functioning or even does not have the same level of clinical significance as ASD – therefore, it is not considered the ASD diagnosis (37).

## 1.2.4 Diagnostic management and classification

In general, it is said that a child with ASD is diagnosed when he or she is about 5 years old – but it is not less frequent people receive the diagnosis when they are older.

Depending on age, there are different tests for ASD screening – e.g., for early ages is used the M-CHAT, in adolescents the ASSQ-REV scales, or in adults the AQ scale. Currently it has being developed scales addressed to the women profile – such as the ASSQ-Girl test (10).

About the diagnosis, it is clinical and is aided by semi-structured interviews. Available standardized diagnosis of ASD is based on the behaviour because still there are no other reliable biomarkers. The most widely used instruments are the **Autism Diagnostic Interview-Revised** (ADI-R) and the **Autism Diagnostic Observation Schedule-Second Edition** (ADOS-2). Even these tools can be used separately, the together use has a better clinical reflection for a best-estimate diagnosis of ASD. These standardized methods are related to the Diagnostic and Statistical Manual on Mental Disorders 5<sup>th</sup> edition (DSM-V) and to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10<sup>th</sup> revision (ICD-10). Moreover, it can contribute to the diagnosis to use alternative instruments too – e.g., the Social Communication Questionnaire (SCQ), the Social Responsiveness Scale (SRS), or the Children’s Communication Checklist (CCC) (10).

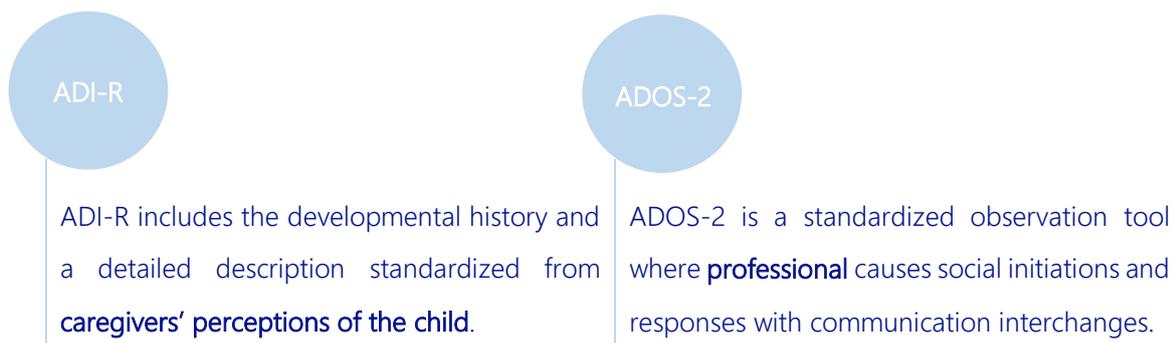


Fig.9 Differences between ADI-R and ADOS-2 (10). Designed by the author.

Diagnostic tools and criteria have been developed according to the different ages and stages of neurodevelopment – these modules depend on the language level and age. For instance, there is a toddler version, ADOS-T, for ages between 12-30 months with no

language or use of single words. An experienced professional sometimes can diagnose ASD in younger than 2 years old, but it could be an unstable diagnosis (10).

Then, it is supported to assess the intellectual disability (e.g., WAIS-IV test, K-BIT test, ABAS-3 test for the adaptive behaviour assessment), repetitive and restricted behaviours (e.g., RBQ-2 test, ABC-ECA test for the conduct assessment), and other specific tests.

The DSM-V proposes a classification of ASD between three severity levels based on the level of support needed or autonomy (10).

Table.1 Classification of the spectrum (34). Adapted from the DSM-V.

LEVEL OF GRAVITY	SOCIAL COMMUNICATION	RESTRICTED, REPETITIVE BEHAVIOURS
<b>Grade 3</b> "Requiring very substantial support"	Severe deficits in verbal and nonverbal social communication skills cause severe impairments in functioning, very limited initiation of social interactions, and minimal response to social overtures from others.	The inflexibility of behaviour, extreme difficulty coping with change, or other restricted and repetitive behaviours markedly interfere with functioning in all spheres. Great distress and/or difficulty changing focus or action.
<b>Grade 2</b> "Requiring substantial support"	Marked deficits in verbal and nonverbal social communication skills, social impairments apparent even with supports in place, limited initiation of social interactions, and reduced or abnormal responses to social overtures from others.	The inflexibility of behaviour, difficulty coping with change, or other restricted and repetitive behaviours appear frequently enough to be obvious to the casual observer and interfere with functioning in a variety of contexts. Distress and/or difficulty changing focus or action.
<b>Grade 1</b> "Requiring support"	Without supports in place, deficits in social communication cause noticeable impairments. Difficulty initiating social interactions, and clear examples of atypical or unsuccessful response to social overtures of others. May appear to have decreased interest in social interactions.	The inflexibility of behaviour interferes with functioning in one or more contexts. Difficulty switching between activities. Problems of organization and planning make difficult independence.

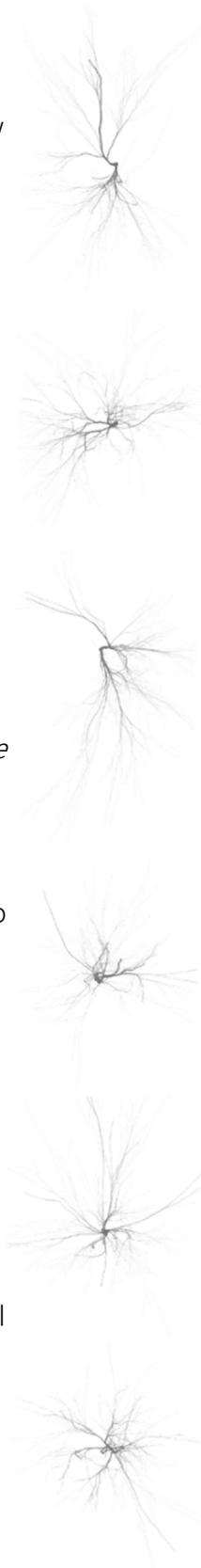
## 1.2.5 Asperger's syndrome and other differential diagnoses

The overlap between Asperger's syndrome and high-functioning autism is unclear – some studies consider them synonyms, while other studies have defined some differences. There are some genetic and biological factors, but these are described below at *1.1.8 Cutting-edge investigation* – so, down it will be specified clinical characteristics of Asperger's syndrome (10,38).

- **COMMUNICATION SKILLS.** There is no clinically significant delay – e.g., in spoken or receptive language, in speech – because of no intellectual deficiency (10). In contrast, social communication could present poor prosody and pragmatics, and idiosyncratic language (38).
- **SOCIAL INTERACTION.** Children with Asperger's syndrome keep some degree of social interest, and preserve adaptive behaviour and curiosity about the environment. Nevertheless, nonverbal communication is poor with low empathy – so, this situation leads to failure to develop friendships (38).
- **RESTRICTED AND REPETITIVE BEHAVIOURS AND INTERESTS.** These children are called "*little professors*" because of the knowledge in some unusual circumscribed interest. Though, the imaginative play is reduced. Behavioural rigidity with daily routines and stereotyped patterns of behaviour (e.g., in the ways of apologizing) – may also interfere with social interactions. Sometimes motor milestones may be delayed, but motor clumsiness is more usual. However, in Asperger's syndrome, it would be less prevalent to have motor mannerisms or preoccupations with part-objects or non-functional elements (10,38).

Depression and/or anxiety are present in 65% of people with Asperger's syndrome as comorbidity. Anxiety may result from breaking rigid routines, a context without a clear schedule or expectations, or the preoccupation with failing during social interaction – so, chronic frustration tends to depression (38).

Differential diagnosis can include other varieties of pervasive developmental disorder, simple schizophrenia, schizotypal personality disorder, schizoid personality disorder, obsessive-compulsive disorder, obsessive-compulsive (anankastic) personality disorder, semantic-pragmatic disorder, right hemisphere learning disability (nonverbal learning disability), or reactive attachment disorders (38).



## 1.2.6 Therapeutic options

Interventions and pharmacological options for ASD have a wide range according to impairments and other comorbidities – these options can be approached differently depending on the age of the person.

### BEHAVIOURAL AND PSYCHOSOCIAL INTERVENTIONS



Behavioural and psychosocial treatments are considered the first line of intervention. **Comprehensive programs** are designed to target symptom domains and improvements across domains. These programs can be implemented at home, at a clinic setting, or in a school-based setting – at that point, for example, it involves parents and/or teachers. So, different ASD-specific models are used according to clinic-based (39).

An early intensive behavioural intervention can change the course of atypical development to a more neurotypical direction. Most of the used models have been based on Applied Behavioural Analytic (ABA) – the first model evaluated by Ivar Loovas in 1987. ABA uses principles of learning and behaviour to teach new skills and reduce inadequate behaviour. This approach relies on classical conditioning, operant conditioning, and observational learning. Nevertheless, these training procedures have been failed to focus on spontaneous and naturalistic use of language. Moreover, it included aversive and coercive procedures such as thigh slaps. So, in some aspects, it was considered unethical, and that does not respect the desires of the person with ASD (39).

In this way, there are different naturalistic behaviour therapies that have been developed in order to be more respectful. But of these approaches, only the Early Start Denver Model (ESDM) has demonstrated efficacy – it was developed by Drs Sally Rogers and Geraldine Dawson, targeted to children often under 3 years old, and oriented for parents to take an active role (39).

Around school-based comprehensive treatment models, some model has been specifically developed for use in an educational setting – e.g., Treatment and Education of Autistic and related Communication-handicapped Children (TEACCH) or structured teaching (39).

About interventions on socialization impairments, these consist to train behavioural skills – then, the most utilized method is social skills groups with changeable contexts (e.g., with classmates as intervention facilitators, or with parents for providing challenging social learning experiences). These methods are focused on behavioural skills according to age and milestones of typical development (39).

As for clinical domains, there are also interventions adjusted in communication, repetitive behaviours, and other comorbidities – such as anxiety. Often, 30-70% of families pursue complementary and alternative therapies. These options may be addressed to specific sensory and motor dysfunction – e.g., sensory integration, auditory training, music therapy, and animal therapies (39).

### PHARMACOLOGICAL TREATMENTS

There is no specific treatment for ASD – not for the benefit and not for cure. Nonetheless, if comorbidity interferes remarkably in functioning, it could be used drugs of common use with other entities. It could be some improvement in comorbidity, but there are no significant results in ASD entity specifically if it is compared to placebo (40).



Table.2 Some pharmacological options in case of need (12,40). Note that some drugs are used for more than one symptom – these are marked with (\*). Designed by the author.

AGRESSION AND SELF-INJURY BEHAVIOUR	
Neuroleptics or antipsychotics	<b>Risperidone</b> *. Is used to prevent the onset and maintenance of aggression and self-injurious behaviour – related to a dysregulation of dopamine activity. Risperidone is a combined dopamine and serotonin antagonist.
	<b>Aripiprazole</b> *. Is a combined partial agonist of dopamine and serotonin receptors, and an antagonist of serotonin receptors. Some of its side effects includes extrapyramidal symptoms (e.g., tremor). Risperidone and aripiprazole may be an option for treating repetitive behaviours too.
Psychostimulants	<b>Methylphenidate</b> *. Stimulant drugs may reduce aggression by improving inhibitory control – it increases dopamine availability in the striatum and enhances prefrontal cortical function along striatal-frontal pathways. Methylphenidate is a potent dopaminergic agonist. Some of its side effects include social withdrawal and irritability.
Serotonergic *	Aggression and self-injury in ASD are associated with serotonin depletion, because of an irregularity in central nervous system regulation. Some mentioned drugs are clomipramine or tianeptine – but serotonergic drugs are not usually used.
Naltrexone	Sometimes ASD shows elevated plasma levels of $\beta$ -endorphin – so, the endogenous opioid system appears to be related to self-injury. Naltrexone is an opiate antagonist that could decrease these plasma levels.
Anticonvulsants	<b>Valproate</b> . Although the incidence of epilepsy has shown evidence of glutamatergic dysregulation, also it has been proposed valproate as an anti-aggressive drug for its effect on $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) function. However, one side effect may be agitation.

Table.2 (Continuation) Some pharmacological options in case of need (12,40). Note that some drugs are used for more than one symptom – these are marked with (\*). Designed by the author.

ATTENTION DEFICIT, HYPERACTIVITY, AND IMPULSIVITY	
Methylphenidate *	Moreover, this drug is more likely to improve hyperactivity and impulsivity than inattention.
Atomoxetine	It is a selective norepinephrine reuptake inhibitor that increases dopaminergic release in the frontal cortex with significant improvement in hyperactivity and inattention.
Alpha agonists	<b>Clonidine</b> *. In ASD, the environment may cause a hyperaroused response – so, aggression or self-injury may reduce this stimulation. In this way, adrenergic antagonists block the sympathetic discharge – therefore, are suggested to lower levels of catecholamines due to the reduction of the hyperaroused state. In ASD, clonidine may improve global ratings of change – hyperactivity seems to improve due to initial sedation. It may be an option for aggression too.
	<b>Guanfacine</b> . In children with ASD and attention deficit and hyperactivity, this drug shows modest improvements in hyperactivity (27%) and inattention (21%). However, some side effects are irritability, and increased aggression and self-injury.
Neuroleptics or antipsychotics	<b>Amantadine</b> . This is a noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist with significant benefit in hyperactivity.
ANXIETY AND REPETITIVE BEHAVIOURS	
Serotonergic *	<b>Fluoxetine</b> . Repetitive behaviours are related to elevated platelet serotonin levels – one-third of people with ASD have hyperserotonemia. Fluoxetine is a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) used for repetitive behaviours.
	<b>Citalopram</b> . Although it can be prescribed, some side effects include impulsivity, hyperactivity, and stereotypy.
	<b>Fluvoxamine</b> . A selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) used for repetitive behaviours in adults – better tolerance. In children, side effects include hyperactivity, agitation, and aggression.

### CUTTING-EDGE THERAPEUTICS



ASD is suggested to be related to synaptic protein synthesis mechanisms – these processes are related to synaptic integrity and plasticity. In this way, it has been suggested that there are candidate brain systems. These systems are identified as **molecular targets** that may be manipulated with new treatments in order to improve ASD deficits. Then, these pathways have the potential to alter spectrum biology and therefore improve neuronal functioning. So, the hope is that people with ASD become more responsive to early intensive behavioural interventions (12).

Immune dysfunction may favourably be modulated with omega-3s and pioglitazone – related to structural neurodevelopment. The glutamate system has reported significant improvements in behaviours – treatments such as amantadine, memantine, or dextromethorphan. Oxytocin – with therapeutic effects through the V1a receptor – is related to restore social explorations and recognition deficits. However, these areas are clearly in need of further investigation (12).

## 1.2.7 Prognosis

ASD is a chronic irregularity of neurodevelopment. Even though skills have been found to show variability in developmental trajectories, studies have been reported gains in abilities for the person with ASD diagnosis – but these gains or outcomes are considerably uncertain (10).

One of the most important variables for the prediction of better outcomes is the **age of emergence of spoken language**. A potential factor associated with these verbal skills is **joint attention** that is explained as the behaviour of sharing something to get the attention of another person (10).

In this way, developmental trajectories and prognosis are linked to factors such as the **severity of ASD specific impairments in domains**, including the general level of functioning – such as adaptive behaviours, verbal abilities, and intellectual coefficient –, and other factors as **comorbidity, sensory and motor impairments**, and **sex** (10).

However, apart from tests as a diagnostic tool, there is no other standardized biomarker for the diagnosis or prognosis – so that makes it difficult to predict the autonomy of the child in the spectrum (10).

Indeed, a significant proportion has been found to have symptoms of many other psychiatric disorders – such as attention deficits, hyperactivity, anxiety, obsessive-compulsive behaviours, depression, psychosis, and alcohol and other substances addictions. Furthermore, due to cortical lesions, people with ASD could have seizures. This phenomena of comorbidity may indicate relevant neurochemical, neuroanatomical, or genetic overlaps between ASD and other disorders (10).

Most of the children with early impairments related to ASD will not be completely independent as adults. Thus, many adults will need support in employment and residential living. However, there are only a minority of people that shows optimal outcomes – especially in those with milder symptoms and fluent language skills by five years old. So, this minority will be able to take responsibility in daily living and complete higher education thanks to intellectual, verbal, and adaptive abilities quite intact (10).

Otherwise, it should be pointed out that it is not strange that someone on the spectrum has an intimate relationship or a friendship with neurotypical people. So, neurotypical people – both relationships and relatives – may suffer from affective deprivation – above all emotional reciprocity and belonging. So, this lack is not exclusively around ASD, but it is highly prevalent because of the low emotional or empathic quotient, or alexithymia – low or absence of words for feelings (10,41).

This deficit of reciprocity is not intentional, so it is due to a lack of awareness or denial of someone's needs. Thus, if these needs are not fulfilled, the mental and physical health of neurotypical people may be affected. When the lack of reciprocity affects on the health of neurotypical person sometimes is called Cassandra Affective Deprivation Disorder (CADD). For the person with ASD, this situation is not related to his or her intellectual coefficient, and it is common a faithful behaviour and a significant guilty feeling (42).

Thanks a diagnosis in childhood or adulthood can contribute to a great acceptance and understanding – it should be noted that adults do not always present a diagnosis or do not accept it. Therefore, acceptance allows to correct these lacks and to become aware to restore the lack of emotional input that neurotypical person has been experiencing – as restore the self-esteem and eigenvalue of both partners (10,41).



Cassandra's myth tells that she met Apollo – the god of the sun – who fell in love with her at first sight. She went to his temple to ask for a gift, and Apollo would granted her the gift of prophecy or clairvoyance if she married him. Therefore, as long as she accepted the pact, she could see the facts of the future. However, she did not want to do her part, and Apollo became angry. Then, he kept her gift of clairvoyance but took it out her gift of persuasion. Thus, she would be able to see what would happen in the future, but no one would pay attention to her or believe her words.

In this way, the presence of ASD can have a significant impact on the quality of life of the affected person, but also for people around him or her – so, it may negatively affect the development of meaningful social relationships with others (10).

## 1.2.8 Cutting-edge investigation

At birth, before the perception of ASD symptoms, infants head circumference is average or slightly below average. Then, in sMRI, a 90% of people with ASD there is an **accelerated brain growth with a larger mean of total brain volume** around first year of life; – with a 15-20% exhibiting macrocephaly at 4 or 5 years old (43).

### CEREBELLUM

This area is involved in motor coordination and in modulation language, emotion, and executive function. The sMRI exposes a **hypoplasia of the cerebellar vermis** in the 86% – these decreased volume is more characteristic of vermal lobules VI and VII that are related to deficits in attention, sensory modulation, and motor and behavioural initiation. In contrast, there is a 14% of **hyperplasia** related to the anterior vermis (lobules I-V) and lobules VIII-X. Otherwise, the total cerebellum brings an **increased volume** image in children (43,44).

### BRAINSTEM

This area has a role in sensory modulation. Some sMRI studies reports a decreased brainstem volume, while other studies shows no volumetric differences. However, a **decreased grey matter volume of the brainstem** is associated with oral sensory sensitivity in a study of children (43).

### CAUDATE NUCLEUS

This part of the basal ganglia is associated in executive function. The sMRI describes an **increased caudate nucleus volume** in children and adults. Otherwise, there is controversies in the correlation between caudate nucleus volume and the role in stereotyped and repetitive behaviours (43).

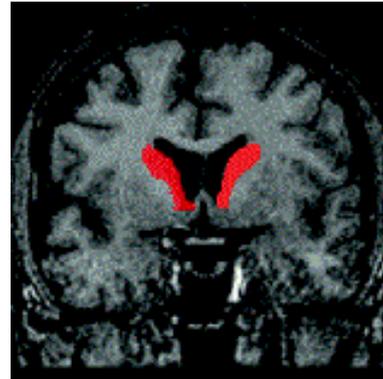


Fig.10 Localization of caudate nucleus. Extracted from American Journal of Neuroradiology.

In children, during resting state tasks, it has been observed an **increased ectopic striatal functional connectivity** – with abnormalities in early developing areas, insula, and brainstem (43,45).

### THALAMUS

This region is related to language and emotional processing, and aspects of executive function. The sMRI finds that there are **no volumetric abnormalities of the thalamus** (43).

### CORPUS CALLOSUM

This area is a white matter tract that connects the cerebral hemispheres, facilitating interhemispheric connectivity. The sMRI has documented a **decreased corpus callosum volume** – it has been identified that the anterior regions of the corpus callosum has the largest volumetric deficits. However, some studies have not found abnormalities (43).

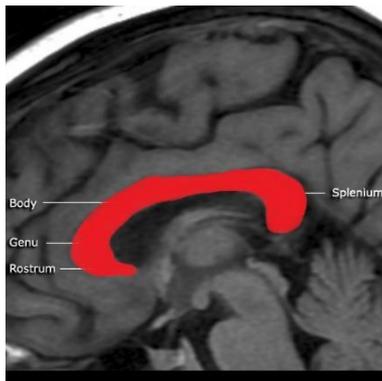


Fig.11 Localization of corpus callosum. Adapted from *radiopaedia.org*.

## HIPPOCAMPUS

This part is associated with the integration of information and in associative memory. The sMRI studies have inconsistent results due to differences in imaging methods and people heterogeneity. Thus, results ranges from no difference to increased or decreased hippocampal volume (43).

## AMYGDALA

This region has a role in emotional and social behaviour – so, research in children has found association between amygdala enlargement and communication deficits (43).

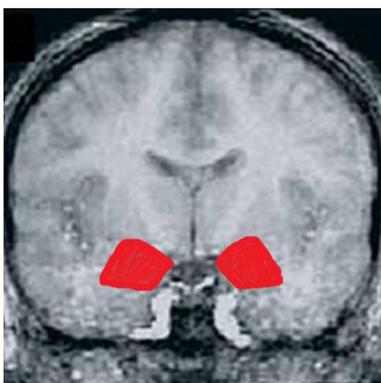


Fig.12 Localization of amygdala. Adapted from (46).

The sMRI shows an **increased amygdala** volume in ASD less than 10 years old, while it shows a **similar or smaller amygdala** volume in adolescents and adults compared to

neurotypical people – so, it is linked to the brain overgrowth age-related. A decreased amygdala volume is correlated with time spent fixating on the eye region of faces. So, neurotypical people scan the face in a classic triangle pattern (between the eyes and mouth) and spend more time looking at the eyes, while people with ASD do not show this pattern and often look at the mouth, nose, or skip the face (43,46).

In fMRI, a greater social impairment was associated with **decreased FFA-amygdala connectivity** and **increased amygdala-right inferior frontal gyrus connectivity** - these connections suggest abnormalities within the limbic system that may contribute to social deficits in ASD (43).

## INSULAR CORTEX

The anterior insula is believed to integrate multiple neurocognitive systems related to affective, empathic, and interoceptive processes (43).

The sMRI exhibits a **decreased grey matter volume in the anterior right insula and inferior frontal gyrus** in adults (43)

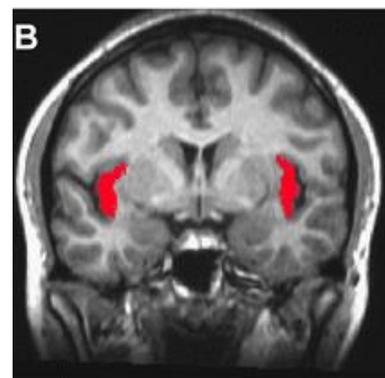


Fig.13 Localization of insular cortex. Extracted from (47).

In adolescents and young adults, using four seeds placed in anterior and posterior insular regions, it has been recorded a **decreased**

**intrinsic functional insular connectivity** between anterior and posterior insula and brain regions implicated in emotional and sensory processing (43).

### CINGULATE CORTEX

The anterior cingulate cortex (ACC) is involved in the integration of cognition, emotion, and behavioural expression, while the posterior cingulate cortex (PCC) is implicated in visuospatial and memory function (43).



Fig.14 Localization of cingulate cortex. Adapted from *radiopaedia.org*.

The sMRI exposes a **smaller ACC volume** in adults with ASD. Moreover, fMRI exhibits a **decreased ACC activation** during response inhibition tasks and a decreased functional connectivity between inhibition regions – i.e., ACC, middle cingulate gyrus, and insula – and the right middle and inferior frontal and right parietal regions. There is an **increased rostral ACC activation to correct erroneous anti-saccades** – it was associated with a higher rating of rigid and repetitive behaviour (43).

Considering the intrinsic functional connectivity inside the default-mode network (DMN) in adults with ASD, it has been observed a **decreased connectivity between PCC and superior frontal gyrus (SFG)** – associated with worse social functioning. On the other hand, it has been recorded an **increased connectivity between PCC and both right temporal lobe and right parahippocampal gyrus** – this last connectivity has been correlated with the severity of repetitive behaviours. Considering the functional connectivity of default mode sub-networks, using brief resting fMRI in adults, it has been shown a **decreased connectivity between precuneus (parietal lobe) and MPFC/ACC** – correlated with the severity of social and communication impairments (43).

### TEMPORAL LOBE

The fMRI in children under 3 years old, during natural sleep, has been demonstrated **abnormally right-lateralized temporal responses to language** and a **decreased left hemisphere response to speech sounds**. In children and adults with ASD, the fMRI during language tasks has reported a **decreased inferior frontal gyrus and an increased left planum temporale activation** – some studies have evaluated an increased inferior frontal gyrus activation but that was less left-lateralized (43).

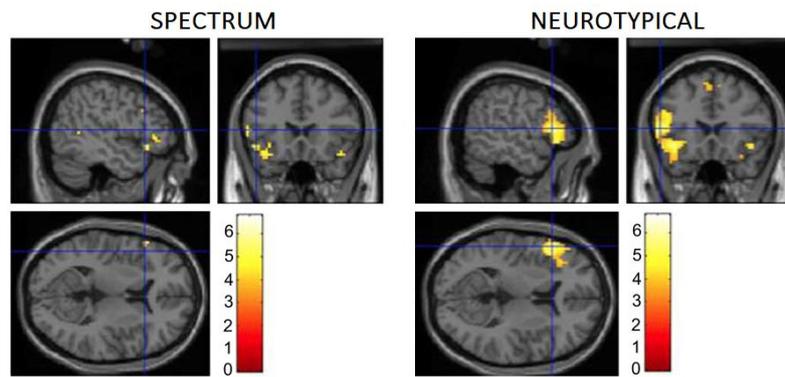


Fig.15 Patterns of temporal lobe activation in fMRI. Extracted from (43).

### FUSIFORM GYRUS

The sMRI reports unchanged, increased or decreased fusiform gyrus (FG) volumes in adolescents and adults – but above all, **fusiform gyrus shows asymmetries** in ASD (43).

The fusiform face area (FFA) of the FG has a role in aspects of face processing, including face identification. In fMRI studies, the FFA has been evaluated with Familiar Face Tasks, Emotional Face Tasks, and Neutral Face Tasks. In the spectrum, it has been found **significant or normal FFA activation in response to familiar faces, deficits in FFA activation in response to strange faces, decreased FFA and amygdala activation in emotional assessment, and an increased FFA activation in response to neutral face task** (e.g., to keep the eye region to a central cross). Moreover, during face perception, neurotypical development relies on the eye region and uses a holistic approach, while people with ASD focus more on the mouth region and use a feature-based approach (43).

### SUPERIOR TEMPORAL GYRUS

This region is implicated in the processing of eye movements, and in the visual analysis of

social information conveyed by gaze and body movement. The sMRI exposes a **decreased grey matter volume, as well as anterior and superior displacements of the superior temporal gyrus (STG)**. In adults fMRI studies, the STG is **not sensitive to intentions of gaze shifts** (43).

### PLANUM TEMPORALE

This area is involved in auditory processing, receptive language, and lexical processing. The sMRI shows a **larger left planum temporale (PT) volume** – also known as Wernicke's area – **and stronger leftward asymmetry** in children and adolescents. Some research has found a decreased left PT volume in children and adults (43).

### FRONTAL LOBE

In the spectrum, volumetric differences in the grey matter predominately have been found in the frontal cortex. For example, in sMRI, it has been observed an **increased frontal lobe volume, increased dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and medial prefrontal cortex (MPFC), and decreased orbitofrontal cortex (OFC)** (43).

On the other hand, in fMRI in adolescents, ASD shows a **decreased activation in the ACC, DLPFC, medial and lateral premotor**

**cortex, and caudate** during spatial working memory task – suggesting dysfunctional frontostriatal networks. In fMRI in adults, the spectrum exhibits a **decreased task-related activation in the DLPFC and PCC**. Moreover, **between frontal and parietal areas, it has been reported a decreased connectivity** – indicating that executive function deficits may stem from decreased integration of information across brain regions (43).

In the resting state MRI in adolescents and adults, between three seed regions of the default-mode network (DMN) involved in social and emotional processing – i.e., MPFC, PCC/precuneus, and left angular gyrus – and all brain voxels, it has been shown a **decreased functional connectivity of the MPFC and left angular gyrus**. During resting state and social and introspective tasks, it has been found a **decreased functional activity in the ventral MPFC/ACC** (43).

Typical neurodevelopment decreases the DMN activation during active and engaging tasks, and increases during future prospection tasks and emotional intelligence (43).

#### INFERIOR FRONTAL GYRUS

The sMRI reports a **rightward asymmetry of the inferior frontal gyrus** (IFG) in children with ASD and language impairments. While in adults is observed **a decreased volume of the IFG**. In contrast, it should be noted that Asperger's syndrome has an increased left IFG if it is compared with children with ASD (43).

The left IFG – also known as Broca's area – is related in sentence comprehension, integration of syntactic and semantic processing regions, and working memory (43).

In ASD, fMRI studies have been observed an **early mirror neuron system (MNS) dysfunction**. The MNS has been identified in the pars opercularis of the IFG and the posterior parietal cortex. In this way, MNS is implicated in the observation, imitation, and in the understanding of emotion – so, it has been suggested that the MNS activation is inversely correlated with social impairment (43).

#### OCCIPITAL LOBE

It has been suggested that temporal abnormalities may tend to the dependence on visualization for language processing – during different high and low imagery language tasks, it is observed as **parietal and occipital activation, and a greater bilateral extra-striate visual cortex activation**. Then, neurotypical people usually use verbal strategies during working memory task, while people of the spectrum use a visually oriented processing style (43).

#### CORTICOCORTICAL CONNECTIONS

In ASD, some studies have been reported **an excess of intrahemispheric and a deficit of interhemispheric corticocortical connections** (43).

Diffusion, in diffusion tensor imaging (DTI) methodology, refers to the random walks or movement of water. So, fractional anisotropy (FA) is a scalar metrics that describes the degree of directionality of diffusivity inside a voxel – i.e., to quantify the water diffusion in the brain. In this way, in children and adults, it has been described a **decreased fractional anisotropy** on ventromedial prefrontal cortex (VMPFC), orbitofrontal cortex (OFC), anterior cingulate cortex (ACC), external and internal capsule, corpus callosum, superior and inferior longitudinal fasciculus, arcuate fasciculus, temporal stem (white matter), ventral temporal lobe, superior temporal gyrus (STG), superior and middle cerebellar peduncles (6,43).

There are other researches around the spectrum that examine the minicolumnopathy (48), inhibitory and excitatory systems (GABAergic, glutamatergic, and serotonergic system) (49), molecular brain deposits (50), magnetic resonance spectroscopy (51), electroencephalography studies, post-mortem histological studies (52), among many other types of investigations. However, none is used in the diagnosis.

## 1.3 Justification

After all, Autistic Spectrum Disorder (ASD) could be summarized as a structural difficulty in emotional intelligence – among other added features that define the clinical heterogeneity across the spectrum. People with ASD are vulnerable, especially from adolescence when they must begin to be independent – so, they may be abused even for economic or sexual purposes (10,35). In this way, it must be said that nowadays still arrive adults with ASD to clinical services without their diagnosis.

ASD in childhood is not the same that ASD in adulthood; thus, the final objective of this project is to guidance ASD diagnosis in young adults with imaging biomarkers. It is clear the need of early therapeutic options – i.e., in childhood –; however, it is necessary to intervene too in adolescents and adults with ASD. So, to have a diagnosis allows to understand some difficulties in order to improve the quality of life of the person with ASD and the people around them (10,39,41).

Therefore, the results of this project could support:

- First of all, as it has been said, to propose a new strategy for the diagnostic ground for young adults with ASD. Furthermore, it would allow to guide other studies – e.g., the follow-up of the chosen therapeutic options, along with other studies.
- Moreover, apart from defining the ASD male profile radiologically, it could also better define the poor knowledge of the ASD female profile (13).
- Also, this proposal would increase knowledge about brain physiology.
- Finally, this project would help in the divulgation of a rigorous definition of ASD and into avoid the social stigma of psychiatric entities.

The principal aim of this ASD study is to describe the fractal geometry of the brain – not so much as to find a specific connectivity pattern, but as to describe quantitative differences. Fractal study perspective allows measuring the complexity that characterizes both disease and wellness (1) – so, in this case, to quantify both ASD entity and neurotypical development. However, this project takes the context to expand the research, and thus to study the functional brain connectivity and to define a diagnostic algorithm. This falls back to how the comorbidity phenomena in ASD indicate relevant neurochemical and neuroanatomical implications – along with others (10).

## 1.4 References

1. Di Ieva A. The Fractal Geometry of the Brain: An Overview. In: Di Ieva A, Destexhe A, Brette R, editors. *The Fractal Geometry of the Brain*. First ed. New York: Springer Nature; 2016. p. 3–12.
2. Liberti L, Lavor C, Maculan N, Mucherino A. Euclidean Distance Geometry and Applications. *Soc Ind Appl Math*. 2014;56(1):3–69.
3. Cauda F, Mancuso L, Nani A, Ficco L, Premi E, Manuella J, et al. Hubs of long-distance co-alteration characterize brain pathology. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(14):3878–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562581/> doi: 10.1002/hbm.25093.
4. Karperien A, Jelinek H. Box-Counting Fractal Analysis: A Primer for the Clinician. In: Di Ieva A, Destexhe A, Brette R, editors. *The Fractal Geometry of the Brain*. First ed. New York: Springer; 2016. p. 13–43.
5. Berg H. *Random Walks in Biology*. Expanded e. Princeton: Princeton University Press; 1993. 152 p.
6. Roberts T, Berman J, Ragini V. DTI and Tractography in the Autistic Brain. In: Buxbaum J, Hof P, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 267–79.
7. Reishofer G, Studencnik F, Koschutnig K, Deutschmann H, Ahammer H, Wood G. Age is reflected in the Fractal Dimensionality of MRI Diffusion Based Tractography. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-23769-6>.
8. Di Ieva A. Fractals in Neuroimaging. In: Di Ieva A, Destexhe A, Brette R, editors. *The Fractal Geometry of the Brain*. First ed. New York: Springer Nature; 2016. p. 295–309.
9. Evans B. How autism became autism: The radical transformation of a central concept of child development in Britain. *Hist Human Sci*. 2013;26(3):3–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24014081/> doi: 10.1177/0952695113484320.
10. So Hyun K, Lord C. The behavioral manifestations of Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 25–37.

11. Long Z, Duan X, Mantini D, Chen H. Alteration of functional connectivity in autism spectrum disorder: Effect of age and anatomical distance. *Sci Rep.* 2016;6:26527. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep26527> doi: 10.1038/srep26527.
12. Anagnostou E, McKeever C, Kushki A. Novel Therapeutics in Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 103–9.
13. Mcfayden T, Albright J, Muskett A, Scarpa A. Brief Report: Sex Differences in ASD Diagnosis — A Brief Report on Restricted Interests and Repetitive Behaviors. *J Autism Dev Disord.* 2019;49(4):1693–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30488150/> doi: 10.1007/s10803-018-3838-9.
14. French LR, Bertone A, Hyde KL, Fombonne E. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 3–24.
15. Lombardo L, Ferré L, Camino M, Arráez R, Jordán R, Fabregat C, et al. Estimación de la prevalencia de los trastornos del espectro autista en centros de atención precoz en Cataluña. *Rev psicopatología y salud Ment del niño y del Adolesc.* 2020;35.
16. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev.* 2010;20(4):327–48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2989000/> doi: 10.1007/s11065-010-9148-4.
17. Betancur C, Coleman M. Etiological Heterogeneity in Autism Spectrum Disorders: Role of Rare Variants. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 113–44.
18. Sztainberg Y, Zoghbi HY. Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders. *Nat Neurosci.* 2016;19(11):1408–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27786181/> doi: 10.1038/nn.4420.
19. Marshall CR, Lionel AC, Scherer SW. Copy Number Variation in Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 145–54.
20. Anney RJ. Common Genetic Variants in Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed.

- Oxford: Elsevier; 2013. p. 155–67.
21. Girirajan S, Rosenfeld JA, Coe BP, Parikh S, Friedman N, Goldstein A, et al. Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1321–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970919/> doi: 10.1056/NEJMoa1200395.
  22. Naviaux RK. Mitochondria and Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 179–93.
  23. Lyall K, Schmidt R, Hertz-Picciotto I. The Environment in Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 203–14.
  24. Auyeung B, Baron-Cohen S. Hormonal Influences in Typical Development: Implications for Autism. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 215–32.
  25. Chun HK, Leung C, Wen SW, McDonald J, Shin HH. Maternal exposure to air pollution and risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut.* 2020;256:113307. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113307>.
  26. Perera F, Ashrafi A, Kinney P, Mills D. Towards a fuller assessment of benefits to children’s health of reducing air pollution and mitigating climate change due to fossil fuel combustion. *Environ Res.* 2019;172:55–72.
  27. Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Koustas E, et al. A systematic review and meta-analysis of multiple airborne pollutants and autism spectrum disorder. *PLoS One.* 2016;11(9):1–27.
  28. Flores-Pajot MC, Ofner M, Do MT, Lavigne E, Villeneuve PJ. Childhood autism spectrum disorders and exposure to nitrogen dioxide, and particulate matter air pollution: A review and meta-analysis. *Environ Res.* 2016;151:763–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.030>.
  29. Sandin S, Klevzon A, Levine S, Hultman C, Reichenberg A. Parental and Perinatal Risk Factors for Autism: Epidemiological Findings and Potential Mechanisms. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 195–202.

30. Akintude ME, Heuer L, Van de Water J. Immune Abnormalities and Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 233–48.
31. Cowan M, Petri WA. Microglia: Immune regulators of neurodevelopment. *Front Immunol.* 2018;9:2576. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6234957/> doi: 10.3389/fimmu.2018.02576.
32. Hughes HK, Mills Ko E, Rose D, Ashwood P. Immune Dysfunction and Autoimmunity as Pathological Mechanisms in Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:405. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6242891/> doi: 10.3389/fncel.2018.00405.
33. Huang Y, Zhao Y, Ren Y, Yi Y, Li X, Gao Z, et al. Identifying Genomic Variations in Monozygotic Twins Discordant for Autism Spectrum Disorder Using Whole-Genome Sequencing. *Mol Ther - Nucleic Acids.* 2019;14:204–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.11.015>.
34. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth ed. Arlington, VA; 2013.
35. Barton ML, Orinstein A, Troyb E, Fein DA. Early Manifestations of Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 39–53.
36. Lai MC, Lombardo M V., Baron-Cohen S. Autism. *Lancet.* 2014;383(9920):896–910. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24074734/> doi: 10.1016/S0140-6736(13)61539-1.
37. Rubenstein E, Chawla D. Broader autism phenotype in parents of children with autism: A systematic review of percentage estimates. *J Child Fam Stud.* 2018;27(6):1705–1720. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731598/> doi: 10.1007/s10826-018-1026-3.
38. McPartland JC, Volkmar FR. Asperger Syndrome and its Relationships to Autism. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 55–67.
39. Soorya L V, Carpenter LA, Warren Z. Behavioral and Psychosocial Interventions for Individuals with ASD. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism*

- Spectrum Disorders. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 69–84.
40. Kolevzon A. Current Trends in the Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 85–101.
  41. Hill E, Berthoz S, Frith U. Brief Report: Cognitive Processing of Own Emotions in Individuals with Autistic Spectrum Disorder and in Their Relatives. *J Autism Dev Disord*. 2004;34(2):229–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15162941/> doi: 10.1023/b:jadd.0000022613.41399.14.
  42. Heasman B, Gillespie A. Perspective-taking is two-sided: Misunderstandings between people with Asperger's syndrome and their family members. *Autism*. 2018;22(6):740–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28683569/> doi: 10.1177/1362361317708287.
  43. Stigler K, McDougle C. Structural and Functional MRI Studies of Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum JD, Hof PR, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 251–66.
  44. Bauman M, Kemper T. The Cerebellum in Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum J, Hof P, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 289–95.
  45. Di Martino A, Kelly C, Grzadzinski R, Zuo XN, Mennes M, Mairena MA, et al. Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. *Biol Psychiatry*. 2011;69(9):847–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.029>.
  46. Morgan J, Nordahl C, Schumann C. The Amygdala in Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum J, Hof P, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 297–312.
  47. Jang JH, Kim JH, Yun JY, Choi SH, An SC, Kang DH. Differences in Functional Connectivity of the Insula Between Brain Wave Vibration in Meditators and Non-meditators. *Mindfulness (N Y)*. 2018;9(6):1857–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12671-018-0928-x>.
  48. Casanova M. The Minicolumnopathy of Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum J, Hof P, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 327–33.

49. Blatt G. Inhibitory and Excitatory Systems in Autism Spectrum Disorders. In: Buxbaum J, Hof P, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 335–46.
50. Wegiel J, Schanen N, Cook E, Brown W, Kuchna I, Nowicki K, et al. Clinicopathological Stratification of Idiopathic Autism and Autism with 15q11.2-q13 Duplications. In: Buxbaum J, Hof P, editors. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. First ed. Oxford: Elsevier; 2013. p. 347–59.
51. Ajram LA, Pereira AC, Durieux AMS, Velthuis HE, Petrinovic MM, McAlonan GM. The contribution of [1H] magnetic resonance spectroscopy to the study of excitation-inhibition in autism. Vol. 89, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2019. p. 236–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.09.010>.
52. Wilkinson M, Wang R, van der Kouwe A, Takahashi E. White and gray matter fiber pathways in autism spectrum disorder revealed by ex vivo diffusion MR tractography. *Brain Behav*. 2016;6(7):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247853/> doi: 10.1002/brb3.483.

## 2. HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

### 2.1 Hypothesis

People with ASD have different neural tracts due to neurodevelopment if it is compared with neurotypical people. Therefore, clinical differences in young adults can be quantified with multiparametric MRI and analysed with fractal geometry – in order to validate new imaging biomarkers.

### 2.2 Main objective

- To determine imaging biomarkers based on the structural and functional brain connectivity in a first stage – as fractal imaging biomarkers related to the severity of the clinical presentation – and to validate these new imaging biomarkers in a second stage.

### 2.3 Specific objectives of the first stage

- To quantify the functional brain connectivity differences between spectrum and neurotypical people – as imaging biomarkers associated to the severity of the clinical presentation.
- To describe the structural brain connectivity pattern in the fractal dimensionality of MRI diffusion-based tractography – as imaging biomarkers based on the severity of the clinical presentation.

### 2.4 Specific objectives of the second stage

- To evaluate the feasibility of these imaging biomarkers to define the spectrum.
- To discuss whether the combined use of clinical presentation and imaging biomarkers can improve diagnostic management in young adults.
- To formulate a diagnostic algorithm based on clinical and imaging data oriented to young adults.

### 3. MATERIALS AND METHODS

#### 3.1 Study design and setting

For objectives consecution, the more convenient study design is a **multicentre analytical transversal study** – so, what is wanted is to evaluate the association between MRI and clinical presentation. Therefore, the study setting in the first stage is to realise a standardized assessment protocol in order to collect the data of the independent variable and covariates. Then, in a maximum period of two weeks after completing the clinical evaluation, it will be performed an MRI to collect the data of dependent variables. At this moment, there will not be more follow-up and all this data will be available in a database. Thus, in the second stage, this data will be used to discuss the validation of new imaging biomarkers.

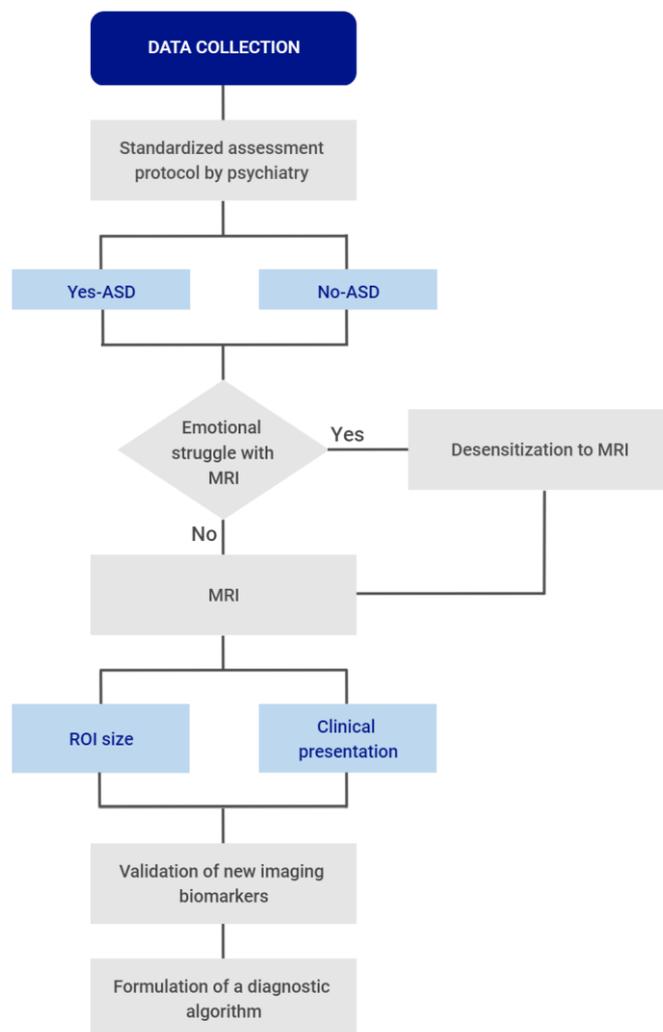


Fig.16 Simplified description of the project with block diagram. Designed with *infogram.com*.

In this way, data will be collected among four defined **health networks of Catalonia** (see Annex 1). Broadly, this project brings together reference hospitals, the *Àrea Bàsica de Salut* (ABS), and the *Xarxa de Salut Mental* (XSM) – this last one could be a service located in other institutions – e.g., in a hospital, primary care centre, or others. These health networks will be composed according to four focal points of data:

- In general, the *Centre de Salut Mental d'Adults* (CSMA) of the *Xarxa de Salut Mental* (XSM) will perform the assessment of ASD diagnosis when the person does not have an intellectual disability.
- Usually, the *Servei Especialitzat en Salut Mental i Discapacitat Intel·lectual* (SESMDI) of the *Xarxa de Salut Mental* (XSM) will complete the assessment of ASD diagnosis when the person has an intellectual disability.
- From the *Àrea Bàsica de Salut* (ABS), it will be looked for neurotypical people who meet the criteria.
- Finally, all participants will be derived to **reference hospitals** to realize an MRI.

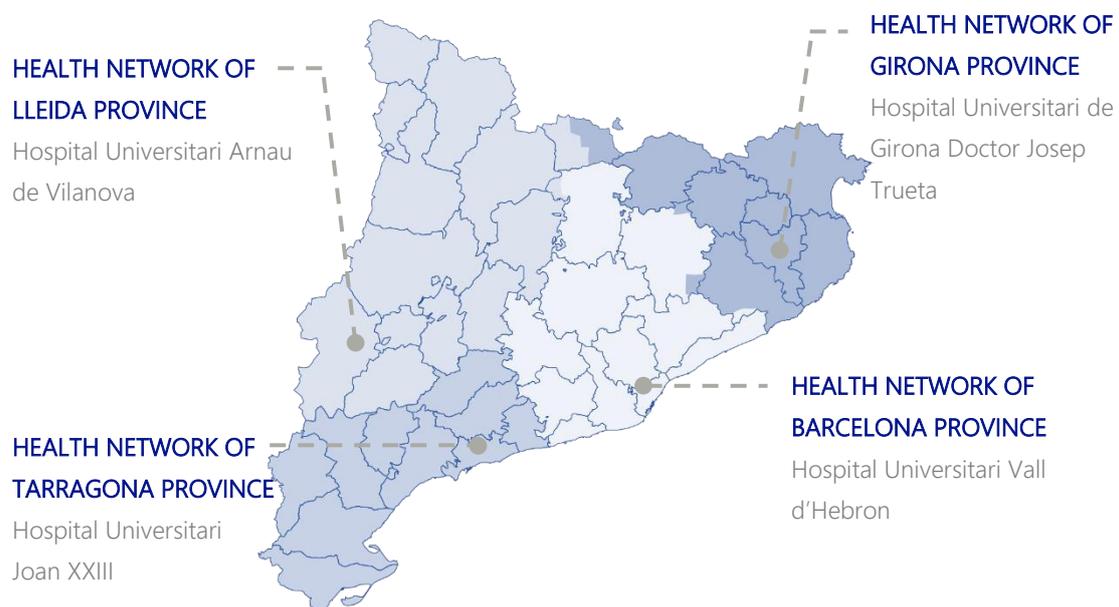


Fig.17 Map of reference hospitals of project's health networks. Designed by the author.

For every health network mentioned, main investigators will be appointed to obtain good communication, to elaborate the post-process techniques, to share the interpretation of results, to write the paper, and to present results.

## 3.2 Participants

Participants of the project will be divided into people of the spectrum and neurotypical people as equal as possible.

### 3.2.1 Criteria of the study population

#### INCLUSION CRITERIA

- To have signed informed consents.
- Young adults between 21-29 years old – both ages and sexes included.
- People with ASD must have the idiopathic entity.

#### EXCLUSION CRITERIA

- Presence of another neurological or psychiatric entity – except in some cases of comorbidity of ASD (i.e., anxiety, depression, attention deficits, hyperactivity, and/or obsessive-compulsive behaviours).
- People with syndromic ASD.
- Pregnancy, suspected pregnancy, or up to two years after giving birth – although the contrast is not used, and the MRI is a non-invasive technique, it has been considered that this process can be stressful. However, the most distinguished basis is some literature that affirms changes in brain connectivity.
- To wear medical devices or conditions that contraindicate MRI.

#### WITHDRAWAL CRITERIA

- A person who has signed informed consents and has done the desensitization process, but he/she is not able to enter the MRI machine due to emotional struggle.

#### MATCHING CRITERIA

For each person of the spectrum, another neurotypical person will be included with the following matching criteria:

- Age between the following ranges: from 21 to 23 years old, from 24 to 26 years old, and from 27 to 29 years old.
- Same sex.

## 3.2.2 Sample

### SAMPLE SIZE

In a bilateral test, with a significance level or alpha risk ( $\alpha$ ) of 5%, a statistical power ( $1-\beta$ ) of 80%, an assumption of maximum indeterminacy, and assuming a drop-out rate of 20%, it should be considered a sample size of 419 young adults. Therefore, also, it will be considered 419 neurotypical young adults (people without ASD).

Computations were carried out with Prof. Dr. Marc Saez's software based on the "pwr" library of the free statistical environment R (version 4.0.3).

### SAMPLE SELECTION AND ESTIMATED TIME OF RECRUITMENT

Based on the existent bibliography, the incidence of ASD is not reliable. Nevertheless, the study is focused on people with ASD diagnosis or suspected diagnosis and it is used an extensive mental health network. In this way, each time a person with ASD is going to enter the project, some known neurotypical person will be offered entry to the project – in this case, the lineage will have to be checked. Neurotypical people who do not take a relation to people with ASD will be able to participate.

It has been estimated that each province would include two people a week. That would be about a hundred people a year for each province – about four hundred people a year. Then, in two years there could be 838 participants – so, at this moment, the procedure of data collection will be ended.

### 3.3 Procedures of the first stage

#### 3.3.3 The setting of data collection

In this first stage, the aim is to describe fractal imaging biomarkers related to the severity of the clinical presentation. So, these biomarkers will be divided into functional and structural connectivity.

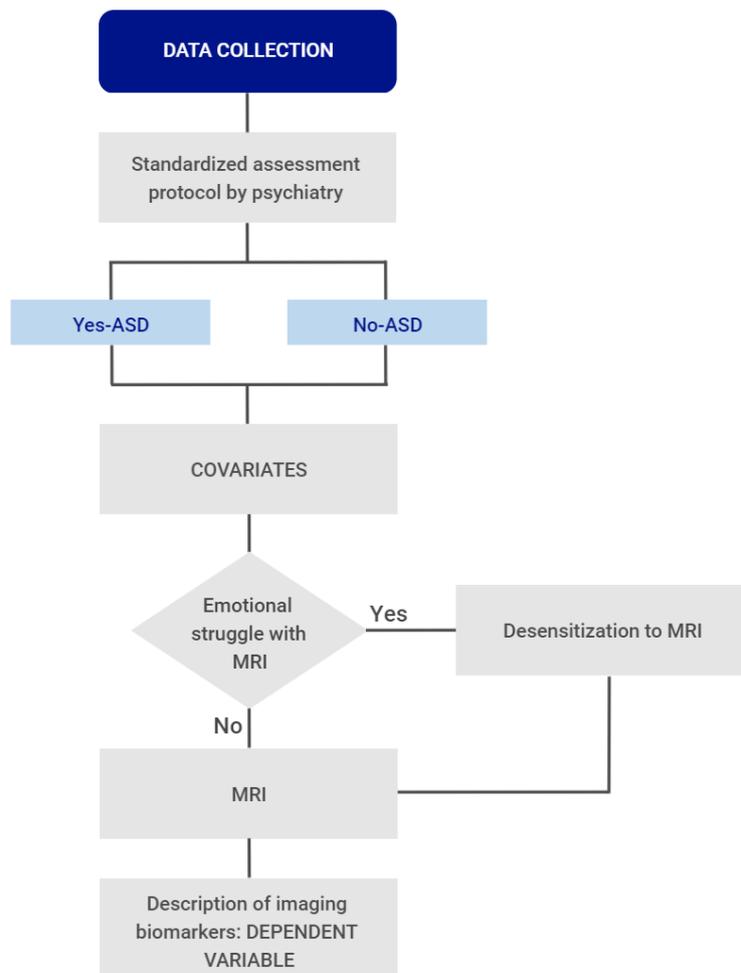


Fig.18 Description of the first stage with block diagram. Designed with *infogram.com*.

#### 3.3.2 Study variables

Broadly, note that dependent variables in the first stage will be independent variables in the second stage. Then, the independent variable in the first stage will be the dependent variable in the second stage.

## DEPENDENT VARIABLES

- The group of image biomarkers contains different quantitative variables in general called as **ROI size** – every variable will change “ROI” for the specific name of the region of interest. ROI size will be acquired with MRI analysis. Moreover, ROI size variables will be divided in functional and structural brain connectivity.

## INDEPENDENT VARIABLES

- This variable is the **presence or absence of ASD** – so, it is a dichotomous variable. The presence or absence of ASD is related to its diagnosis, so it will be collected at the first stage with its specific standardized method.
- There will be different ordinal qualitative variables generally named **clinical presentation** – every variable will adopt its specific clinical domain name. Clinical presentation will be measured with its specific standardized test at the first stage.

## COVARIATES

Here are defined confounding factor that are related to brain connectivity.

- **Sex.** Not just for clinical differences, also may influence the appearance of connectivity brain patterns both spectrum and neurotypical people. These are a dichotomous variable: Male, and Female.
- **Age.** It will be considered three ranges of age – so, neurodevelopment is a continuous process that shows differences in connectivity patterns between ages. These ranges are defined in an ordinal qualitative variable: from 21 to 23 years old, from 24 to 26 years old, and from 27 to 29 years old.
- **Hand-dominance.** There are brain differences according to this nominal variable: Right-handed, Left-handed, but it could be considered Undefined in some cases.
- **Educational level.** It is clear that the level of education influences brain connectivity, so it is considered a nominal variable: Without studies, Primary school education, Secondary school education, Professional studies, and University or higher studies.

- **Cognitive abilities.** In some way, it relates to the level of education and, therefore, it is related to the severity of ASD. Although there is no single type of intelligence – and the most appropriate would be to do a general cognitive exploration –, it is needed an intellectual coefficient score in order to have a measure related to brain connectivity. These are an ordinal qualitative variable: Below average intelligence (for scores below 89), Average intelligence (for scores between 90-110), and Above average intelligence (for scores above 111).

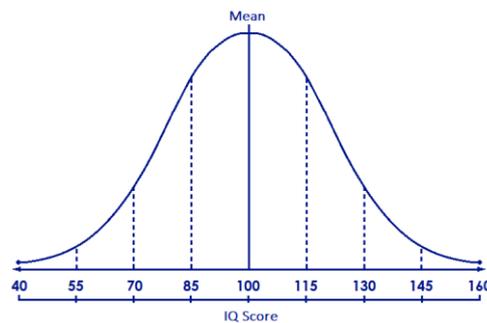


Fig.19 Distribution of intelligence quotient scores. Designed by the author.

- **Severity of ASD.** It is related to communication impairments and restricted and repetitive behaviours and interests. These are a nominal variable: Grade 1, Grade 2, and Grade 3.
- **Comorbidity.** The behaviour associated with the spectrum without leading to another disorder will be defined as a nominal variable: Anxiety, Depression, Attention deficits, Hyperactivity, and Obsessive-compulsive behaviour.
- **Therapy received.** Due to the brain plasticity, it must be assessed how it is shown on MRI according to this nominal variable: Without therapy, Psychosocial and behavioural interventions, Pharmacological treatment, and New treatments.
- **Province.** There are no known possible differences in the spectrum between provinces, but MRI machines are not the same throughout Catalonia. For this reason, it will be differentiated between this nominal variable: Barcelona, Girona, Tarragona, and Lleida.
- **Area.** Living in more or less urbanized areas has changes in brain connectivity related to possible social interactions and stimuli. Therefore, depending on where it has been living the last year predominantly, it will be defined this nominal variable: Urban area (density equal or greater than 150 inh/km<sup>2</sup>), Rural area (density less than 150 inh/km<sup>2</sup>), and Social institution.

### 3.3.3 Data acquisition

#### PROTOCOL APPROVALS AND INFORMED CONSENT

The project will be conducted in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association – Declaration of Helsinki –, and the protocol will have to be approved first by the Clinical Research Ethics Committee (CEIC) of University Hospital of Girona Doctor Josep Trueta – then, permission will be asked in each health network distributed by provinces. This section will be explained in more detail below at *6.1 Ethical considerations*.

Participants or legal guardians will complete the first written informed consent (*see Annex 2*) – about the introduction into the project.

#### CLINICAL ASSESSMENT AND REGISTRATION INTO THE DATABASE

A quick-fill sheet will be available (*see Annex 3*) to be used to collect the covariates of sex, age, hand-dominance, educational level, therapy received, province, and area. This sheet will be useful too in case of internet network problems – then facilitating data **entry into the database**. If any participant ends to be part of the study, then all data that cannot be included in his/her medical history should be destroyed.

Professionals involved in drafting project results will have access to the database via a username and password – i.e., psychiatrists, neuroradiologists, and scientific researchers (defined below at *5.1 Research team*). Database intends to prevent possible loss of information of a spreadsheet program (e.g., Microsoft Excel). However, having access to the database would mean having signed the confidentiality agreement (*see Annex 4*).

An exhaustive clinical and neuropsychological **assessment protocol** will be applied to all participants – i.e., spectrum and neurotypical people. All participants will pass a standardized ASD evaluation – to avoid including any undiagnosed ASD as neurotypical. This assessment will be based on professional clinical judgment and will be aided with other validated tests and scales – all these are used in daily medical practice.

The diagnosis of ASD will require the module 4 of Autism Diagnostic Observation Schedule-Second Edition (ADOS-2; *see Annex 5*) with a duration of 35-40 minutes. Some participants may have already had the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), but it is not considered strictly necessary for the study. At this moment, it will be defined the presence or absence of ASD (independent variable) of the first stage. Then, for the people with ASD diagnosis, it will be defined the covariate severity according to DSM-V criteria (*see Table 1*).

The covariate cognitive abilities will be assessed to all participants with the Kaufman Brief Intelligence Test (K-BIT; *see Annex 6*) with a duration of 15-30 minutes – if it would be necessary, it will be applied a broad neuropsychological evaluation.

The clinical presentation (independent variables) will be assessed to all participants in order to define the ordinal level. So, they will pass the Repetitive Behaviour Questionnaire (RBQ, *see Annex 7*) for the restricted and repetitive behaviours and interests; the Aberrant Behaviour Checklist (ABC-ECA, *see Annex 8*) for the temperament and regulatory difficulties; the Empathy Quotient (EQ, *see Annex 9*) for the emotional intelligence; and the Koynos sensory profile (*see Annex 10*) for the sensory reactivity.

Table.3 Clinical presentation variables and its measurement. Designed by the author.

VARIABLE	ASSESSMENT TEST	ORDINAL QUALITATIVE LEVELS
<b>Restricted and repetitive behaviours and interests (RRB)</b>	Repetitive Behaviour Questionnaire (RBQ)	<b>Until 12</b> for stereotyped behaviour. <b>Until 24</b> for compulsive behaviour. <b>Until 12</b> for limited preferences. <b>Until 12</b> for repetitive speech. <b>Until 8</b> for insistence on sameness.
<b>Temperament and regulatory difficulties</b>	Aberrant Behaviour Checklist (ABC-ECA)	<b>Until 45</b> for agitation items. <b>Until 48</b> for lethargy items. <b>Until 21</b> for stereotypy items. <b>Until 48</b> for hyperactivity items. <b>Until 12</b> for loquacity items.
<b>Emotional intelligence</b>	Empathy Quotient (EQ)	<b>0–32</b> Low (mean for people with Asperger's syndrome or high-functioning autism is 20). <b>33–52</b> Average (the female average is 47 and the male 42). <b>53–63</b> Above average. <b>64–80</b> Very high.
<b>Sensory reactivity</b>	Koynos sensory profile	<b>0-20</b> Hyposensitivity. <b>21-40</b> Regulated sensitivity. <b>41-60</b> Hypersensitivity.

Then, participants or legal guardians will complete the second written informed consent – about the realization of the MRI. Moreover, there will be evaluated if people need to undergo a process of systematic desensitization of the MRI. This process will be done in an adapted room in a simulation of an MRI.

### MRI ACQUISITION AND EXPERIMENTAL PROCEDURE

All participants will perform a **High-Performance multiparametric MRI of the brain** – without contrast – **with resting state scan and diffusion tensor imaging** (for tractography purposes). Being a multicentre study, each hospital will have slightly different specifications – note that there are certain algorithms to minimize these differences. However, brain images will be acquired using a 1.5 Tesla scanner.

#### Image acquisition example from *Hospital de Girona Doctor Josep Trueta*

All participants will be scanned using a 1.5 Tesla scanner (Achieva dStream Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands).

They will perform a 10-min resting-state scan and will be instructed to lie with their eyes closed. A T2\*-weighted echo-planar imaging (EPI) will be obtained (time of repetition [TR] = 2500 ms, time of echo [TE] = 50ms, flip angle = 90°, field of view [FOV] = 230, 1.8 x 1.8 pixel matrix, 28 axial slices with a thickness of 4 mm, 240-volumes).

The sequence will include four additional volumes to allow the magnetization to reach equilibrium. Also, it will be acquired a T1-weighted turbo-field echo sequence anatomical image for each subject with 250 slices (time of repetition [TR] = 8.4 ms, time of echo [TE] = 3.9 ms, flip angle = 8°, field of view [FOV] = 230 x 190, in-plane resolution = 1 x 1 x 1, slice thickness of 1mm) to discard gross radiological alterations and for pre-processing purposes.

Diffusion Tensor Imaging (DTI) will be acquired in 16 non-collinear diffusion directions, with b-values of 1000 s/mm<sup>2</sup> and 0 s/mm<sup>2</sup>, with the following echo planar acquisition protocol: time of repetition [TR] = 3148 ms, time of echo [TE]: 86 ms, flip angle = 90°, field of view [FOV] = 230 mm, without gap, voxel size: 2 x 2 x 2.5 mm. A T1-weighted 3D gradient recalled (GR) morphological sagittal scan will be performed for each subject for anatomical localization of fibre tracts.

### 3.3.4 Data processing

#### IMAGE PROCESSING

Imaging data will be pre-processed and analysed using the FMRIB Software Library FSL v6.0 implemented in C++ (Bell Laboratories Inc., Murray Hill, NJ).

Brain images will be spatially normalized. All image sequences will be realigned – that is, to search for potential acquisition and normalization artefacts such as motion. Then, it will be performed the corresponding analyses to define the imaging biomarkers.

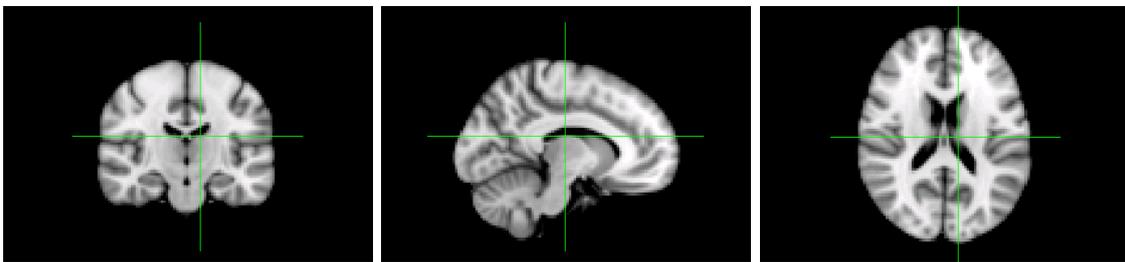


Fig.20 Normalization images with FSL software. Extracted from <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>.

It will be selected different regions of interest (ROI) according to previous researches. These ROI will be related to ROI size variables that will be divided in functional and structural brain connectivity.

Table.4 Regions of interest (ROI) as potential image biomarkers. Designed by the author.

fMRI VARIABLE	sMRI VARIABLE
Caudate Nucleus size	Corpus Callosum size
Amygdala size	External Capsule size
Insula size	Internal Capsule size
Cingulate cortex size	Superior Longitudinal Fasciculus size
Temporal lobe size	Inferior Longitudinal Fasciculus size
Frontal lobe size	
Occipital lobe size	

In the obtained connectivity, volumes and diffusion parameters will be calculated using different tools.

### 3.3.5 The Neurogeometry Project

#### METHODOLOGY OF FRACTAL ANALYSIS

The fractal dimension (FD) is often introduced by the Hausdorff dimension, a mathematical definition of fractals that cannot be directly solved. An approximation is possible, using the concept of self-similarity. An object with ( $N$ ) segments scales with a length ( $r$ ) thereby formulating a power law:

$$N = r^{-FD}$$

therefore,

$$FD = -\frac{\log N}{\log r},$$

where FD is the dimension of the scaling law. For non-fractal objects, FD equals the Euclidean dimension ( $D = 1, 2, 3, \dots, n$ ) that is one for a line, for two for an area, and three for a volume. Fractal objects obey a metric scaling relation, where the exponent FD is not equal to the Euclidean dimension and is usually not an integer. In nature, a single exponent is often not enough to describe a complex structure and different exponents are needed. The generalized dimensions or Rényi-dimensions  $D_q$  are defined according to:

$$D_q = -\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\log \sum_i \mu(B_i)^q}{(1-q)\log(\varepsilon)} = -\frac{I_q(\varepsilon)}{\log(\varepsilon)}$$

where  $\mu$  is the probability density of elements in the  $i^{\text{th}}$  Box  $B_i$ , with a side length of  $\varepsilon$ . For  $q = 0$ ,  $D_0$  is usually referred to as the capacity dimension that equals the box-counting dimension in that  $\mu$  is the probability that the  $i^{\text{th}}$  Box  $B_i$  is populated. For  $q = 1$ ,  $D_1$  is called the information dimension where the number of elements is counted for every Box  $B_i$ . For  $q = 2$ ,  $D_2$  is called the correlation dimension. These dimensions are theoretically related by the inequality

$$D_q \geq D_{q+1} \text{ for } q = [-\infty, \infty]$$

All calculations of the fractal dimension will be done in a three dimensional space by covering the high-resolution tractograms with cubes. The multifractal spectrum will be defined within a range  $q$  using cube side lengths  $\varepsilon$  in a range of  $n$  given  $\varepsilon = 2^n$ . This range will be determined by simulations and will be evaluated for its linear fit in the double logarithmic plot  $1/(1 - q)\log \sum_i \mu(B_i)^q$  versus  $\log(\varepsilon)$  for all  $q$ . The root mean square error (RMSE) will be evaluated for every  $q$  to reveal  $q$  showing the highest linearity. The higher linearity in the double logarithmic plot, the closer the data to the power law (see the first equation) and, therefore, it will provide the best fractal description of the structure. Multifractal analysis will be implemented with MATLAB software (V 2015b, The MathWorks, Inc., MA, USA).

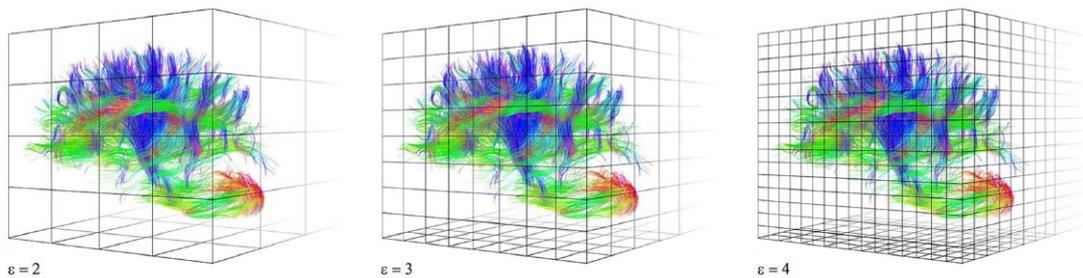


Fig.21 Principle of evaluating the fractal dimension using the box counting method. Extracted from (7).

## 3.4 Procedures of the second stage

### 3.4.1 The setting of data collection

In this second stage, the aim is to discuss if the combined use of clinical presentation and imaging biomarkers can improve diagnostic management in young adults. This purpose will consist of the validation pipeline of new imaging biomarkers. Then, the last objective is to formulate a diagnostic algorithm based on clinical and imaging data oriented to young adults. So, the question will be the definition of indications and how it would help supporting diagnostic tests.

Thus, using the multicentre analytical transversal study of the first stage, this data from the **database** will be used for this second stage.

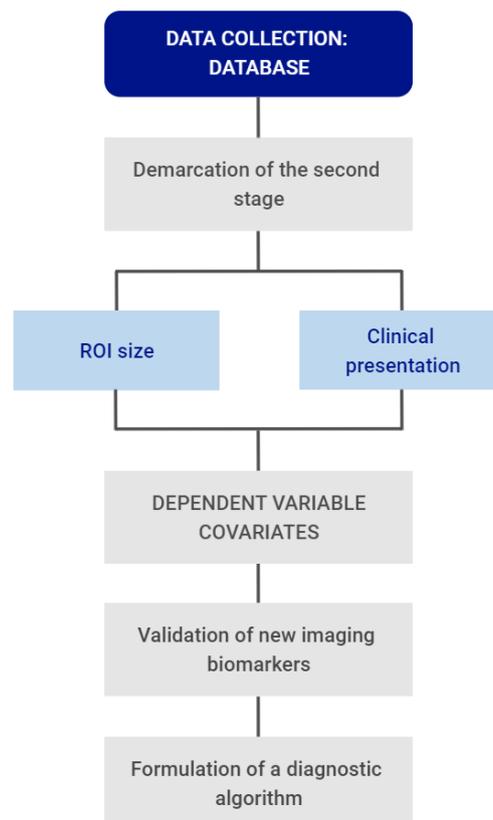


Fig.22 Description of the second stage with block diagram. Designed with *infogram.com*.

### 3.4.2 Study variables

Broadly, note that dependent variables in the first stage will be independent variables in the second stage. Then, the independent variable in the first stage will be the dependent variable in the second stage.

#### DEPENDENT VARIABLE

- This variable is the **presence or absence of ASD** – so, it is a dichotomous variable that will be retrieved from the database. The presence or absence of ASD is related to its diagnosis, so it will be collected from the first stage with its specific standardized method.

#### INDEPENDENT VARIABLES

- The group of image biomarkers contains different quantitative variables in general called as **ROI size** – every variable will change “ROI” for the specific name of the region of interest. ROI size will be acquired from the first stage with MRI analysis. Moreover, ROI size variables will be divided in functional and structural brain connectivity.
- Finally, the last group consists of different ordinal qualitative variables generally named **clinical presentation** – every variable will adopt its specific clinical domain name. Clinical presentation will be measured with its specific standardized test from the first stage.

#### COVARIATES

Here are defined confounding factor that are related to brain connectivity.

- **Sex.** Not just for clinical differences, also may influence the appearance of connectivity brain patterns both spectrum and neurotypical people. These are a dichotomous variable: Male, and Female.
- **Age.** It will be considered three ranges of age – so, neurodevelopment is a continuous process that shows differences in connectivity patterns between ages. These ranges are defined in an ordinal qualitative variable: from 21 to 23 years old, from 24 to 26 years old, and from 27 to 29 years old.

- **Hand-dominance.** There are brain differences according to this nominal variable: Right-handed, Left-handed, but it could be considered Undefined in some cases.
- **Educational level.** It is clear that the level of education influences brain connectivity, so it is considered a nominal variable: Without studies, Primary school education, Secondary school education, Professional studies, and University or higher studies.
- **Cognitive abilities.** In some way, it relates to the level of education and, therefore, it is related to the severity of ASD. Although there is no single type of intelligence – and the most appropriate would be to do a general cognitive exploration –, it is needed an intellectual coefficient score in order to have a measure related to brain connectivity. These are an ordinal qualitative variable: Below average intelligence (for scores below 89), Average intelligence (for scores between 90-110), and Above average intelligence (for scores above 111).
- **Severity of ASD.** It is related to communication impairments and restricted and repetitive behaviours and interests. These are a nominal variable: Grade 1, Grade 2, and Grade 3.
- **Comorbidity.** The behaviour associated with the spectrum without leading to another disorder will be defined as a nominal variable: Anxiety, Depression, Attention deficits, Hyperactivity, and Obsessive-compulsive behaviour.
- **Therapy received.** Due to the brain plasticity, it must be assessed how it is shown on MRI according to this nominal variable: Without therapy, Psychosocial and behavioural interventions, Pharmacological treatment, and New treatments.
- **Province.** There are no known possible differences in the spectrum between provinces, but MRI machines are not the same throughout Catalonia. For this reason, it will be differentiated between this nominal variable: Barcelona, Girona, Tarragona, and Lleida.
- **Area.** Living in more or less urbanized areas has changes in brain connectivity related to possible social interactions and stimuli. Therefore, depending on where it has been living the last year predominantly, it will be defined this nominal variable: Urban area (density equal or greater than 150 inh/km<sup>2</sup>), Rural area (density less than 150 inh/km<sup>2</sup>), and Social institution.

### 3.4.3 Data acquisition

#### PROTOCOL APPROVALS AND INFORMED CONSENT

The second stage data will come from the database. Therefore, for this stage, the approval of the protocol and the informed consent will have already been controlled before and during the first stage, respectively.

### 3.4.4 Data processing

The database will require the full inclusion of the data to validate the entry of participants. Therefore, the data will not require exhaustive control and the project will be continued with the statistical analysis.

#### VALIDATION PROCESS OF NEW IMAGING BIOMARKERS

The validation process of biomarkers will need the **precision** of the first stage – that is, variability control in the image acquisition (due to different centres and equipment). In the precision control, it will also be necessary to take into account the variability of the methodology – that are, related to algorithms of image standardization.

The **accuracy** is not mandatory for the validation of imaging biomarkers. However, the method accuracy can be evaluated by comparing the calculated results to a reference pattern – that is, the Gold Standard diagnostic (psychiatric assessment, ADOS-2, or ADI-R). To evaluate the accuracy, it must be calculated the relative error of the imaging biomarker compared to the Gold Standard – so, the relative error must be below 15%, considering a maximum error of 20% as the Maximum Limit Of Quantification (MLOQ).

About **clinical feasibility**, it must be evaluated the relationship between imaging biomarkers and clinical presentation. In this project, fractal imaging biomarkers will have a short-term value – that is, for a diagnostic purpose. In this way, the type and degree of relationship – between imaging biomarkers and clinical variables – will be assessed through statistical analysis.

## 4. STATISTICAL ANALYSIS

### 4.1 Descriptive analysis

Dependent variables of the **first stage** – i.e., ROI size variables –, all of them quantitative, will be summarized and stratified by the presence or absence of ASD and the clinical presentation. As these variables are quantitative, they will be summarized through means, standard deviations, and medians – i.e., interquartile range.

In the **second stage**, apart from the bivariate descriptive analyses of the first stage, a cross table will be performed in order to describe the presence or absence of ASD – i.e., dependent variable – and the clinical presentation variables (ordinal qualitative). As these variables are qualitative, they will be summarized using proportions – i.e., relative frequencies.

Moreover, all these analyses will be **stratified by covariates**.

### 4.2 Bivariate inference

About quantitative variables – i.e., ROI size variables –, according to the presence or absence of ASD, the difference in means will be tested by the **Student's  $t$ -test** and the difference in medians will be tested by the **Mann-Whitney U test**.

The association between the presence or absence of ASD and clinical presentation variables – i.e., qualitative variables – will be assessed by the **Chi-squared test** – in the case in a cell there will be an expected count lower than five, the **Fisher's exact test** will be used.

Again, all these analyses will be **stratified by covariates**.

## 4.3 Multivariate inference

The relationship between dependent variables of the **first stage** – i.e., ROI size variables – and independent ones – i.e., presence or absence of ASD and clinical presentation – will be adjusted in linear regressions and controlling for covariates.

In the **second stage**, the association between the dependent variable – i.e., presence or absence of ASD – and independent variables – i.e., ROI size and clinical presentation variables – will be assessed by logistic regressions and controlling for covariates.

In this way, estimation results of this last logistic regression will be used to validate imaging biomarkers and to formulate a diagnostic algorithm based on clinical and imaging data oriented to young adults.

## 5. FEASIBILITY

### 5.1 Research team

- **PSYCHIATRISTS** from XSM for clinical data collection (for each province). Specific psychiatrists will be part of the main researchers in order to share the interpretation of results, to write the paper, and to present results.
- **RADIOLOGIST TECHNICIANS** from hospital reference for the acquisition of MRI (for each province). Specific radiologist technicians will elaborate post-process techniques.
- **NEURORADIOLOGISTS**. Specific neuroradiologists will be part of the main researchers in order to share the interpretation of results, to write the paper, and to present results.
- **SCIENTIFIC RESEARCHER** for the quantification and description of imaging biomarkers. Specific scientific researchers will be part of the main researchers in order to share the interpretation of results, to write the paper, and to present results.
- **STATISTICIAN** for the analysis of results.

### 5.2 Work plan

#### STEP I: PROTOCOL DESIGN AND ETHICAL EVALUATION

Timeline: approximately seven months.

**1.1** Literature review and protocol elaboration.

**1.2** Presentation of the protocol to the Clinical Research Ethics Committee (CEIC) of the University Hospital of Girona Doctor Josep Trueta – then, permission will be asked in each health network distributed by provinces.

#### STEP II: PREPARATION AND INITIAL COORDINATION

Timeline: approximately two months.

**2.1** Database elaboration.

**2.2** Meeting of psychiatrists and radiologist technicians – there will be four encounters, one in every province at the hospital of reference. It will be provided details and the timeline of the project – including information about the database's use.

### STEP III: DATA COLLECTION

Timeline: approximately two years (twenty-four months).

**3.1** Clinical assessment: introduction of participants into the database according to whether they meet the defined criteria.

**3.2** MRI acquisition and post-process techniques elaboration.

### STEP IV: DATA ANALYSIS AND INTERPRETATION

Timeline: approximately three years (twenty-eight months).

**4.1** Quantification and description of the fMRI.

**4.2** Quantification and description of the sMRI.

**4.3** Statistical analysis of the first and the second stage.

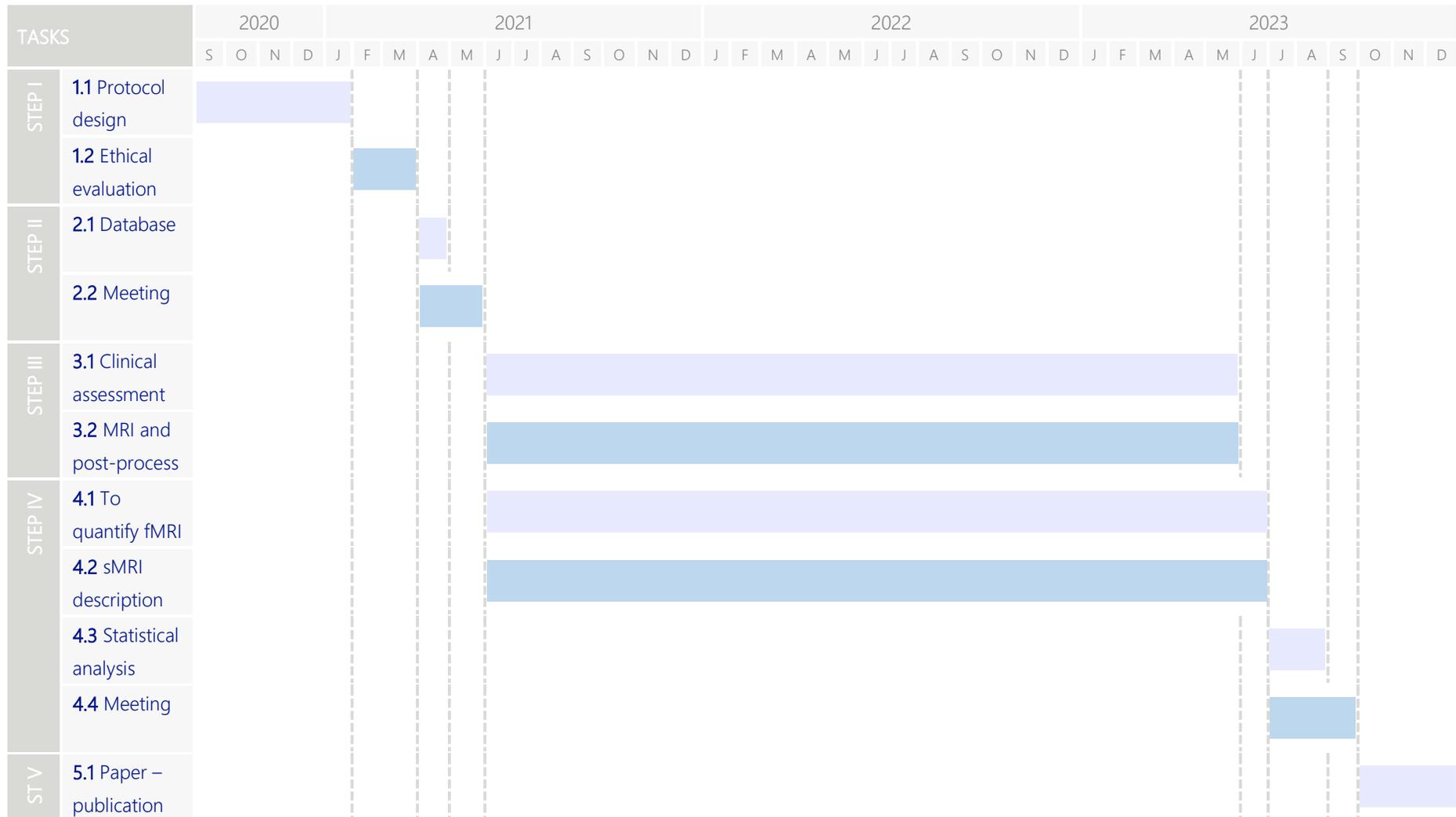
**4.4** Meeting of psychiatrists, neuroradiologists, and scientific researchers – to share the interpretation of the results, to write the paper, and to present the project results.

### STEP V: PAPER ELABORATION AND RESULTS PUBLICATION

Timeline: approximately three months.

**5.1** Final paper elaboration and publication

Table.5 Representation of the study timeline with a Gantt diagram. Designed by the author.



## 5.3 Budget

It should take into care that public health personnel will be volunteers – i.e., psychiatrists, radiologist technicians, and neuroradiologists –; therefore, they will perform the project during their work.

Usually, people with ASD do not receive an MRI; for this reason, the study cost predominates for the realization of multiparametric MRI to all participants.

Table.6 Budget of the project. Designed by the author.

	PRICE	QUANTITY	SUBTOTAL
<b>PERSONNEL</b>			
Statistician	45 €/h	50 hours	2.250 €
<b>MATERIALS AND SERVICES</b>			
Database – creation, domain, physical server, and software	-	-	7.500 €
Multiparametric brain MRI	276 €	838 participants	231.288 €
Post-process techniques, and quantification and description of biomarkers	-	-	8.000 €
<b>PUBLICATION AND DISEMINATION</b>			
Meetings expenses	500 €	2	1.000 €
International publication in scientific journal (open access)	1.800 €	1	1.800 €
National congress – inscription fee, travel, and accommodation	1.800 €	1	1.800 €
International congress – inscription fee, travel, and accommodation	2.800 €	1	2.800 €
<b>TOTAL</b>			<b>256.438 €</b>

## 6. DISCUSSION

### 6.1 Ethical considerations

This project will be executed according to The Four Principles of Beauchamp and Childress – i.e., autonomy, beneficence, non-maleficence, and justice –, will respect the criteria expressed in the Declaration of Helsinki of Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects signed and revised by the World Medical Association in October 2013 and will be according *"Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica"*.

For this reason, this research protocol will be submitted to the Clinical Research Ethics Committee (CEIC) of the University Hospital of Girona Doctor Josep Trueta – then, permission will be asked in each health network distributed by provinces –, and only will be initiated after receiving their approval. Furthermore, committee recommendations will be considered to proceed with the study.

Before starting any study procedure, every participant or his/her legal guardian will have to be informed correctly, have time to read and decide the participation, and sign voluntarily the informed consent (*see Annex 2*) about the introduction into the project – according to the *"Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica"*. However, at any step, the participant's autonomy will be respected – so, if people want to leave the study, they will be able to do it without prejudice to future visits.

Professionals who have access to the database would it mean having signed the confidentiality agreement (*see Annex 4*). Therefore, the aim will be to collect data of participants guaranteeing its confidentiality and anonymity according to the *"Ley Orgánica 3/2018, de 5 de Diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPD-GDD)"*.

## 6.2 Study limitations and strengths

### STUDY LIMITATIONS

- The diagnosis period is long, so in some cases, it would be difficult to control that the MRI will be performed in a maximum of two weeks – in these cases, changes in the clinical presentation should be assessed to reduce the information bias. However, it is expected to be able to include also people whose diagnosis of ASD is already known – so the assessment will be faster and better known.
- There may be a memory bias for those people who arrive without a childhood medical history – in these cases, the diagnosis period could be longer.
- There will be selection bias when defining neurotypical participants. So, since it is a new research field, it is still difficult to predict what parameters need to be controlled – even in control participants.
- It will be interobserver bias due to the data collection through psychiatric assessment. Therefore, it will be used the same standardized diagnostic method in all participants, and clinical variables will be defined as ordinal qualitative.
- It is difficult to control that all reference hospitals could have the same MRI machine – so it will be measurement bias. For this reason, the fewer hospitals to get the MRI, the lower the measurement bias will be – for that, it will be defined four reference hospitals, one for each province. However, this is a typical bias of multicentre studies, but there are certain algorithms to minimize these differences. Besides, there will be defined a covariate of provinces in order to control in some way this bias.
- There will be interobserver bias due to the process of normalizing the image. So, technicians who will be in charge of this process will work together through a protocol to reduce the bias.
- In the second stage, it would be more appropriate to build a cohort study, but this project would be longer, costly, and there would be two projects. Therefore, it has been decided to use the same transversal study with the data from the first stage.
- This project has a high cost given that a multiparametric MRI has to be done on every participant.

## STUDY STRENGTHS

- The sample size is large enough to work with consolidated results of the spectrum.
- Database intends to prevent possible loss of information of a spreadsheet program (e.g., Microsoft Excel) – without to forget the confidentiality and security.
- This study increases knowledge about brain physiology and radiological profile both men and women – with the proposal of taking a rigorous definition of ASD.
- This protocol structure serves as an example to expand image biomarkers in other psychiatric or neurological entities – e.g., in drug addiction, depression, eating disorders, sleep disorders, schizophrenia, dementia, and other neurodevelopmental entities. Until the full description of the brain areas – differentiated by age, sex, and the entity – and controlling according to relevant covariates. Therefore, it will help in the differential diagnosis.
- This type of study will allow to guide other studies – not just to propose a diagnosis – , also for doing researches to follow-up therapeutic options, investigations to predict the prognosis, along with other studies.
- Then, it could be defined a typical neurodevelopment that allows programming models for research and adjusting them to the specific entity.

### 6.3 Impact on the National Health System

- If clinical visits were helped with complementary proves, it would be reduced the very high cost and time of diagnosing ASD – not just in the NHS, but also for the people who have to take that cost.
- It could better define the female clinical profile of the spectrum.
- Over time, it would allow a better study of the prevalence and incidence of the spectrum – also about the prevalence of women with ASD.
- There will be anatomical knowledge to make an active divulgation of avoiding social stigma in psychiatric entities – in this case, in ASD.

## 7 ANNEXES

### 7.1 Health networks by provinces



#### HEALTH NETWORK OF GIRONA PROVINCE

- **CSMA (ABS):** Gironès i Pla de l'Estany, Alt Empordà, Baix Empordà, Selva Interior i Marítima, Garrotxa, Ripollès.
- **SESMDI:** Parc Hospitalari Martí i Julià (Edifici Els Til·lers).
- **Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta.**

#### HEALTH NETWORK OF LLEIDA PROVINCE

- **CSMA (ABS):** Alt Urgell, Alta Ribagorça, Garrigues, Noguera, Pallars Jussà, Pallars Sobirà, Pla d'Urgell, Segarra, Segrià, Urgell, Vall d'Aran.
- **SESMDI:** Hospital Sant Joan de Déu Terres de Lleida (associat amb Federació Allem).
- **Hospital Universitari Arnau de Vilanova.**

#### HEALTH NETWORK OF TARRAGONA PROVINCE

- **CSMA (ABS):** 1 al 8, Constantí, El Morell, Torredembarra, Salou, Vila-seca.
- **SESMDI:** Institut Pere Mata.
- **Hospital Universitari Joan XXIII.**

#### HEALTH NETWORK OF BARCELONA PROVINCE

- **CSMA (ABS):** Les Corts, Montjuïc, Sants, Sarrià-Sant Gervasi, Dreta de l'Eixample, Guinardó, Horta, Hospital Universitari Mútua de Terrassa.
- **SESMDI:** CAP La Salut, Hospital de Mataró, Parc Sanitari Sant Joan de Déu.
- **Hospital Universitari Vall d'Hebron.**

## 7.2 Informed consent of the project

### HOJA DE INFORMACIÓN DEL ESTUDIO

#### Título del estudio: The Neurogeometry Project

Bienvenid@, nos dirigimos a usted para la invitación a participar de forma voluntaria en un estudio que se realiza en diferentes puntos de Cataluña, a cargo de las unidades de Psiquiatría y Radiología junto con otros investigadores en ciencia.

Con este documento, queremos que disponga de la información necesaria para que pueda evaluar si desea participar en este estudio. Con este objetivo, lea detenidamente el documento y en caso de tener alguna duda, consúltela con el equipo para poder aclarársela.

El equipo agradecería su colaboración en el estudio.

#### PROPÓSITO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

El propósito del estudio es describir cuantitativamente la geometría fractal del cerebro para definir biomarcadores de imagen asociados a la clínica. Todo esto para contribuir en el diagnóstico del Trastorno del Espectro Autista (TEA) en adultos jóvenes.

Con este estudio, se quiere evaluar si estos biomarcadores son cuantitativamente proporcionales a la clínica. Así pues, se analizaría la viabilidad de los biomarcadores para definir el espectro y definir un algoritmo diagnóstico juntamente con la clínica.

#### PARTICIPACIÓN

La participación en este estudio es totalmente voluntaria, de forma que, si decide no formar parte del mismo, su atención sanitaria no variará en ningún aspecto.

Si desea abandonar el estudio en cualquier momento, es totalmente libre de hacerlo sin dar explicaciones y sin que varíe su atención sanitaria.

Si el equipo investigador lo considera, usted podría ser excluido del estudio durante la duración del mismo, si en algún momento cumpliera alguno de los criterios de exclusión del proyecto.

La realización del proyecto ha sido analizada y aprobada por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta (y con el permiso del resto de centros participantes), dictaminando que es ético y no perjudicará en ningún momento ni a usted ni a su salud.

## PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

El protocolo de evaluación por psiquiatría constará de seis escalas validadas en la práctica clínica. Una vez acabado este proceso, en un período máximo de dos semanas, se realizará una resonancia magnética cerebral SIN contraste. El resto de procesos de análisis se harán bajo investigación científica y sin la necesidad de su presencia.

## INCONVENIENTES Y BENEFICIOS

El principal inconveniente del estudio es la realización de una resonancia magnética fuera de su seguimiento médico habitual; técnica no invasiva que NO necesitaría el uso de contraste. A pesar de este, su participación en el estudio sería de gran ayuda para poder estudiar el objetivo del proyecto, lo cual podría aportar diversos beneficios en el futuro.

## CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos que nos proporcione y obtengamos durante el estudio, tanto médicos como personales serán tratados con la más absoluta confidencialidad como establece la *Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales*. En ningún momento sus datos personales serán publicados en ningún sitio.

## CONTACTO

En caso de cualquier duda, o deseo de comunicar algún evento durante la realización de este estudio podrá ponerse en contacto con el equipo a través de los siguientes datos de contacto.

Teléfono: \_\_\_\_\_

Email: \_\_\_\_\_

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_, con DNI/NIE \_\_\_\_\_

Acepto voluntariamente participar en el estudio y confirmo que:

- He sido informado por: Dr/Dra \_\_\_\_\_
- He leído atentamente la hoja de información del estudio y he entendido el contenido.
- He planteado cualquier duda que me ha surgido respecto al estudio y los responsables me la han resuelto.
- He entendido los posibles beneficios y riesgos del estudio.
- He recibido el papel de información para el participante.

Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria, pudiendo abandonar el estudio en cualquier momento sin consecuencia negativa alguna ni variación de la atención médica habitual que recibo.

Firma del Participante

Firma del Médico

Lugar y fecha \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_

## REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo (nombre y apellidos), \_\_\_\_\_,

revoco el consentimiento de participación al estudio encima indicado.

Firma

Lugar y fecha \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_

## 7.3 Quick-fill sheet for the registration into the database

### FULL D'EMPLENAMENT RÀPID PER AL REGISTRE A LA BASE DE DADES

#### DADES DE CARÀCTER PERSONAL

Nº HC:	Sexe: <input type="checkbox"/> Home <input type="checkbox"/> Dona	Edat:
--------	---	-------

#### INFORMACIÓ GENERAL

Mà dominant: <input type="checkbox"/> Dreta <input type="checkbox"/> Esquerra <input type="checkbox"/> Indefinit	Nivell d'educació: <input type="checkbox"/> Sense estudis <input type="checkbox"/> Educació primària <input type="checkbox"/> Educació secundària <input type="checkbox"/> Estudis professionals <input type="checkbox"/> Estudis universitaris i superiors
---	--

#### TERÀPIA REBUDA

(es pot marcar més d'una opció)

- Sense teràpia (marcar-la en cas de no-diagnòstic previ o altres)
- Intervencions psicosocials i del comportament
- Farmacològic (adreçat al comportament) Quin/s? \_\_\_\_\_
- Nous tractaments Quin/s? \_\_\_\_\_

#### DADES DE CARÀCTER GEOGRÀFIC

Província: <input type="checkbox"/> Barcelona <input type="checkbox"/> Girona <input type="checkbox"/> Tarragona <input type="checkbox"/> Lleida	Àrea: (marcar segons el predomini on s'ha viscut l'últim any) <input type="checkbox"/> Àrea urbana <input type="checkbox"/> Àrea rural <input type="checkbox"/> Institució social
--	--

## 7.4 Confidentiality agreement (for professionals)

### ACORD DE CONFIDENCIALITAT I SECRET PROFESSIONAL

PERSONA AUTORITZADA PER AL TRACTAMENT DE LA BASE DE DADES

En/Na ....., amb DNI ....., amb càrrec .....,  
a la província ....., i per a l'ús de la base de dades de l'estudi "*The Neurogeometry Project*".

CONFORME

1. A l'acord de conformitat amb el que disposen les normatives vigents en protecció de dades personals, "*Ley Orgánica 3/2018, de 5 de Diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPD-GDD)*".
  2. Que en virtut de la prestació de serveis laborals o professionals, la PERSONA tindrà accés al tractament de dades personals i a informació confidencial.
  3. Que la PERSONA coneix i accepta que mantenir la confidencialitat d'aquesta informació és essencial en el sector en què desenvolupa les seves activitats i que, per això, no respectar aquesta confidencialitat causa un perjudici gravíssim.
  4. Que en compliment del que disposa l'article de la *LOPD-GDD*, la PERSONA és conscient que està obligada al secret professional respecte de les dades personals que tracti i al deure de protegir-les, obligacions que subsistiran fins i tot després de finalitzar les seves relacions amb el projecte.
- Se subscriu l'acord dels anteriors punts sobre la confidencialitat.

Firma

Lloc i data \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_

## 7.5 ADOS-2

Although the ADOS-2 test will be used in the project, the ADOS test is shown here as an example.

# ADOS



## Módulo 4

**Fluidez verbal**  
**Adolescentes y adultos**

### Datos de identificación

Nombre y apellidos del evaluado

Sexo:  Varón  Mujer

Año                      Mes                      Día

Fecha de evaluación:

Fecha de nacimiento:

Edad cronológica:

Examinador:

Información adicional:

### Observación y codificación

1. Tarea de construcción\*
2. Contar un cuento de un libro
3. Descripción de una imagen\*
4. Conversación e informes
5. Trabajo o escuela actual\*
6. Dificultades sociales y molestias
7. Emociones
8. Tarea de demostración
9. Viñetas\*
10. Descanso
11. Vida diaria\*
12. Amistades y matrimonio
13. Soledad
14. Planes e ilusiones
15. Inventarse una historia \*Optativas

Observación

NOTAS

- 1. Tarea de construcción (optativa)**

**Aspectos a observar:** El objetivo de esta actividad es observar si el individuo indica la necesidad de más piezas y, si es así, cómo lo hace (p. ej., ¿pasa por encima del brazo del examinador para agarrar él mismo las piezas?, ¿hace alguna vocalización o gesto o establece contacto visual?).

*Muestra de comunicación:*
- 2. Contar un cuento de un libro**

**Aspectos a observar:** El objetivo de esta actividad es obtener una muestra del lenguaje y de la comunicación espontánea del participante y una idea de lo que le interesa. Esta tarea también brinda una oportunidad para evaluar su respuesta al sentido del humor convencional y su comprensión de las indicaciones visuales de contexto social (p. ej., qué están haciendo los personajes en el cuento y cómo se están sintiendo).

 Autores: C. Lord, M. Rutter, P. C. DiLavore y S. Risi.  
Copyright original © 1999, 2001 by WPS, Western Psychological Services.  
Copyright de la edición española © 2008 by TEA Ediciones, S.A.U., Madrid (España).  
Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial. Impreso en España. Printed in Spain.

### 3. Descripción de una imagen (optativa)

**Aspectos a observar:** El objetivo de esta actividad, al igual que en la anterior, es obtener una muestra del lenguaje espontáneo y de comunicación del participante, además de poder ver qué es lo que le llama la atención.

### 4. Conversación e informe

**Aspectos a observar:** El objetivo es observar el grado en que el participante puede construir una conversación sobre las afirmaciones del examinador y adopta un papel activo en la conversación (de «ida y vuelta»), especialmente acerca de un tema que no sea del contexto inmediato. Se debe prestar una atención especial a cómo el participante informa acerca de los acontecimientos rutinarios y los no rutinarios y a cómo describe las relaciones y las emociones. Esta tarea ofrece, además, la oportunidad de observar las características de su comunicación incluyendo el uso de la mirada, la expresión facial, la entonación y los gestos.

### 5. Trabajo o escuela actual (optativa)

*Si el individuo está en la escuela a tiempo completo, no tiene un trabajo y nunca ha trabajado (incluyendo trabajar como voluntario fuera de la escuela), omita las preguntas acerca del trabajo y pase a las preguntas sobre la escuela.*

**Aspectos a observar:** El objetivo de las primeras preguntas es obtener información general acerca del empleo del individuo para poder hacer las preguntas siguientes. Reviste especial interés saber si el individuo ha tenido que dejar trabajos anteriores y cuáles han sido los motivos. Estas preguntas también permiten evaluar si el participante tiene una visión realista de sus posibilidades de empleo futuras. Si el individuo no se encuentra trabajando, el segundo conjunto de preguntas está diseñado para determinar cuál es o fue la experiencia escolar del individuo y explorar si tiene una visión realista de la formación o experiencia necesaria para un futuro empleo.

#### Preguntas acerca del trabajo:

- ¿Tienes un trabajo?

*Si es así:*

- ¿Qué tipo de trabajo es? ¿Cómo lo encontraste?
- ¿Has tenido otros trabajos anteriormente?

*Si no tiene:*

- ¿Qué es lo que haces durante el día?
- ¿Tenías un trabajo anteriormente? ¿Por qué dejaste tu trabajo anterior? ¿Fue algo planeado?
- ¿Estás contento donde te encuentras en este momento o te gustaría con el tiempo cambiar a hacer otra cosa? ¿Qué otra cosa harías?
- ¿Qué deberías hacer para poder encontrar este tipo de trabajo?

O

#### Preguntas acerca de la escuela

- ¿Asistes a la escuela? ¿Dónde?
- ¿Qué cursos estás haciendo?
- ¿En qué año estás? ¿Cómo te está yendo?

*Si el participante ya no se encuentra en la escuela y no está trabajando, pregunte:*

- ¿Hasta qué curso llegaste en la escuela? ¿Cómo te fue?
- ¿Qué es lo que planeas hacer próximamente? ¿Qué experiencia o formación necesitarías para poder hacer eso?



## 6. Dificultades sociales y molestias

NOTAS

**Aspectos a observar:** La atención aquí está puesta en la percepción que tiene el participante de sus dificultades sociales, su comprensión con respecto a la naturaleza de estos problemas y si ha hecho algún intento por cambiar su propio comportamiento para adecuarse mejor a los que le rodean. Se debe prestar atención al grado de comprensión que tiene con respecto a las implicaciones de sus sentimientos y a si son adecuados o no.

### Preguntas de la entrevista:

- ¿Alguna vez has tenido dificultades para llevarte bien con la gente en la escuela o en el trabajo?
- ¿Hay cosas que hacen los demás que te irritan o te molestan? ¿Cuáles son?
- ¿Alguna vez se burlaron de ti o te intimidaron de alguna manera? ¿Por qué piensas que lo hicieron?
- ¿Qué hay de las cosas que haces tú que molestan a los demás?
- ¿Alguna vez has intentado cambiar estas cosas? ¿Alguna vez has hecho algo para que los demás no se burlen de ti? ¿Funcionó?

## 7. Emociones

**Aspectos a observar:** El objetivo de estas preguntas es doble: (a) identificar qué hechos u objetos producen distintas emociones en el participante, especialmente si son de naturaleza social o no, y (b) observar cómo describe sus emociones.

### Preguntas de la entrevista:

- ¿Qué te gusta hacer que te haga sentir alegre y contento?
- ¿Qué tipo de cosas te hacen sentir de esta manera? ¿Cómo te sientes cuando estás alegre? ¿Lo puedes describir?
- ¿Qué cosas te dan miedo?
- ¿Qué te hace sentir miedo o te pone ansioso? ¿Cómo lo sientes? ¿Qué haces en esos casos?
- ¿Y qué hay de sentirte enfadado (molesto, enojado)?
- ¿Qué tipo de cosas te hacen sentir de esa manera? ¿Cómo te sientes 'por dentro' cuando estás enfadado?
- La mayoría de las personas tienen momentos en que se sienten tristes. ¿Qué tipo de cosas te hacen sentir de esa manera?
- ¿Cómo te sientes cuando estás triste? ¿Cómo es para ti estar triste? ¿Puedes describirlo?

## 8. Tarea de demostración

**Aspectos a observar:** El objetivo de esta tarea es ver si el participante puede representar acciones familiares (y si es así, cómo lo hace) usando gestos, en particular si utiliza su cuerpo para representar un objeto (p. ej., un dedo como cepillo de dientes) o si simula el uso de un objeto imaginario. Además, el examinador debiera considerar también el grado en que el participante puede (a) modificar adecuadamente el nivel de detalle al contexto actual y (b) narrar una acción que le es familiar.



### 9. Viñetas (*optativa*)

**Aspectos a observar:** Los objetivos de esta tarea incluyen: (a) la observación del uso de gestos y su coordinación con el habla; (b) otra oportunidad de observar su respuesta al humor; (c) una oportunidad de tomar otra muestra de lenguaje; (d) formarse una opinión acerca del «insight» y la flexibilidad que puede llegar a tener el participante en adaptar una narración a su audiencia; (e) así como anotar cualquier comentario que pudiera hacer acerca de afectos y relaciones.

### 10. Descanso

**Aspectos a observar:** Son varios los factores a observar: (a) cómo el participante se mantiene ocupado durante el tiempo libre que tiene; (b) cómo responde al hecho de que se haya retirado el examinador de la interacción y (c) si inicia y participa en una conversación o interacción no estructurada con el examinador y cómo lo hace.

### 11. Vida diaria (*optativa*)

**Aspectos a observar:** Las preguntas: (a) dan información factual sobre el nivel de responsabilidad financiera del individuo; (b) establecen dónde está viviendo y cómo llegó a esta situación y (c) indican el grado en que el participante es realista sobre los planes de independencia y sobre las complejidades que implican cada una de las formas de alojamiento. Estas preguntas son optativas; si ya se ha obtenido información suficiente acerca del «insight» y la responsabilidad del participante, estas preguntas sobre temas generalmente positivos (p. ej., ahorrar algo de dinero para conseguir algo, actividades favoritas, etc.) no son necesarias.

#### *Preguntas acerca del dinero*

- ¿Qué me dices del dinero? ¿Te manejas solo con el dinero?
- ¿De dónde proviene? ¿Quién paga tus cuentas?
- ¿Alguna vez has guardado dinero para comprar algo o para hacer algo especial? ¿Qué fue?

#### *Preguntas acerca de la vivienda*

- ¿Dónde estas viviendo ahora?

#### *Si está viviendo en casa con sus padres:*

- ¿Alguna vez has vivido lejos de tus padres?
- ¿Qué sería distinto si vivieras solo?
- ¿Te gustaría más?
- ¿Qué sería difícil?

#### *Si está viviendo por su cuenta:*

- ¿Cómo encontraste el lugar donde estás viviendo ahora?
- ¿Me puedes contar un poco sobre él?

#### *Preguntas acerca de las actividades en su tiempo libre*

- ¿Qué es lo que te gusta hacer en tu tiempo libre en casa?
- ¿Qué hay de salir por ahí?



## 12. Amistades y matrimonio

NOTAS

**Aspectos a observar:** Este conjunto de preguntas no pretende determinar si el participante tiene amigos o no, sino saber cómo entiende los conceptos de amistad y matrimonio, la naturaleza de estas relaciones y cómo ve su propio rol en ellas. Las preguntas sobre el matrimonio y las relaciones a largo plazo también están destinadas a averiguar cuál es la comprensión que tiene de por qué una persona quiere formar parte de una relación de este tipo y su comprensión sobre cuál sería su posible rol en ellas.

### Preguntas de la entrevista:

- ¿Tienes amigos? ¿Puedes contarme algo de ellos? (Anote las edades de los amigos. Puede ser útil pedirle que especifique sus nombres si el participante habla muy en general sobre quiénes son sus amigos).
- ¿Qué les gusta hacer juntos? ¿Cómo los llegaste a conocer? ¿Con qué frecuencia se juntan?
- ¿Qué significa para ti ser un amigo?
- ¿Cuál es la diferencia entre un amigo y alguien que simplemente conoces o con quien vas a la escuela?
- ¿Tienes novio (novia)? ¿Cómo se llama? ¿Cuántos años tiene?
- ¿Cuándo fue la última vez que se vieron?
- ¿Cómo es? ¿Qué les gusta hacer juntos?
- ¿Cómo sabes que es tu novio (novia)?
- ¿Has pensado alguna vez en tener una relación a largo plazo o casarte (cuando seas más mayor)?
- ¿Por qué piensas que algunas personas se casan cuando son mayores?
- ¿Qué es lo bueno de casarse? ¿Qué es lo que puede llegar a ser difícil de casarse?

## 13. Soledad

**Aspectos a observar:** Estas preguntas sirven para averiguar si el participante comprende el concepto de soledad y cómo la siente referida a él.

### Preguntas de la entrevista:

- ¿A veces te sientes solo?
- ¿Piensas que otras personas (jóvenes) en tus mismas circunstancias alguna vez se sienten solas?
- ¿Hay algo que hagas para sentirte mejor?

## 14. Planes e ilusiones

**Aspectos a observar:** La pregunta pretende brindar un final positivo a la entrevista y obtener información acerca de lo que el individuo anticipa de su futuro.

### Preguntas de la entrevista:

- ¿Tienes planes o sueños sobre cosas que te gustaría tener o hacer o ver que te suceden en el futuro?
- Cuéntame algo sobre ellos.

## 15. Inventarse una historia

**Aspectos a observar:** Esta actividad se centra en el uso creativo que hace el participante de los objetos, contando una historia original o creando un telediaro o un anuncio publicitario.

## Codificación

Los códigos generales que se asignan en esta sección deben completarse de acuerdo al comportamiento mostrado por el individuo a lo largo de toda la sesión de evaluación. Si su comportamiento cambia cualitativamente después de un período de adaptación, los códigos deberán basarse en el período posterior, donde ya se ha estabilizado el comportamiento. Los códigos deberán asignarse inmediatamente después de la evaluación. Los códigos se organizan de acuerdo a cinco agrupaciones principales: «A. Lenguaje y comunicación», «B. Interacción social recíproca», «C. Imaginación», «D. Comportamientos estereotipados e intereses restringidos» y «E. Otros comportamientos anormales».

### A. Lenguaje y comunicación

A no ser que se indique lo contrario, se debe codificar el comportamiento con relación a lo esperado a su edad cronológica, no en comparación con su nivel de desarrollo o sus habilidades estimadas de lenguaje expresivo.

#### 1. Nivel general de lenguaje no ecológico

El código que se asigne debiera ser un reflejo de la mayoría de las verbalizaciones, no meramente de las mejores.

- 0 = Utiliza oraciones generalmente de forma correcta (debe utilizar algunas verbalizaciones complejas de dos o más cláusulas).
- 1 = Cierta complejidad del habla (en ocasiones utiliza verbalizaciones de dos o más cláusulas) pero con errores gramaticales recurrentes.
- 2 = El habla no ecológica se compone principalmente de verbalizaciones de, por lo menos, 3 o más palabras, pero las frases simples no son elípticas<sup>1</sup>.
- 3 = El habla no ecológica consiste principalmente en frases simples.

#### 2. Anormalidades del habla asociadas con autismo (entonación, volumen, ritmo y velocidad)

Este ítem se centra en las anomalías del habla específicas del autismo. Debido a la variación que existe dentro del espectro autista, patrones del habla que son inusuales de acuerdo a las características identificadas, pero que no son prototípicamente autistas, se deberán codificar como «1». Realice la valoración de acuerdo al nivel de lenguaje expresivo del individuo. Patrones anormales del habla típicamente asociados con retrasos del lenguaje se deberán codificar como «0».

- 0 = Entonación que varía apropiadamente, volumen razonable y velocidad normal del habla, con un ritmo regular coordinado con la respiración.
- 1 = Poca variación de timbre y tono; más bien monótono o exagerado, pero sin una entonación claramente peculiar; O tiene un volumen levemente inusual; O tiene un habla que tienda a ser inapropiadamente lenta o rápida o espasmódica (como a saltos).
- 2 = Habla que es claramente anormal en términos de: ser lenta y vacilante; inapropiadamente rápida; espasmódica (como a saltos) y con un ritmo irregular (sin que se incluya aquí el tartamudeo típico) de tal manera que existe alguna dificultad para entenderlo; entonación rara o timbre o acento inapropiado; marcadamente monótona y sin entonación («habla mecánica»); volumen consistentemente anormal.
- 7 = Tartamudeo u otro trastorno de la fluencia verbal.
- 8 = N.a. (el habla no se da con la suficiente frecuencia o complejidad como para evaluar entonación/ritmo/velocidad).

#### 3. Ecolalia inmediata

La ecolalia inmediata se define como repeticiones del habla del examinador u otra persona que se dan inmediatamente después de la última afirmación o serie de afirmaciones por parte del adulto. No se incluyen aquí las repeticiones de afirmaciones que conducen a una respuesta a una pregunta del examinador o que se utilizan como técnica nemotécnica en tareas específicas.

- 0 = Rara vez o nunca repite el habla de otra persona.
- 1 = Eco ocasional del habla de otros.
- 2 = Repite palabras o frases con regularidad, pero también posee lenguaje espontáneo (puede ser estereotipado).
- 3 = El habla consiste principalmente en ecolalia inmediata.

#### 4. Uso estereotipado o idiosincrásico de palabras o frases

Aquí se incluye la ecolalia demorada y otras vocalizaciones altamente repetitivas con patrones de entonación uniformes, así como también el uso de palabras o frases excesivamente formales. Estas palabras o frases pueden tener una intencionalidad y pueden ser apropiadas a la conversación en algún nivel. La atención está centrada en la cualidad estereotipada o idiosincrásica de sus frases, en el inusual uso de palabras o formación de vocalizaciones o en su asociación arbitraria con algún significado en particular. Los neologismos deberían codificarse dentro de este ítem, así como la evidencia clara de errores en el uso de los pronombres personales (p. ej., «tú» o «él/ella» que en realidad quieren decir «yo»). Realice la valoración de acuerdo al nivel de lenguaje expresivo del individuo.

- 0 = Rara vez o nunca usa palabras o frases estereotipadas o idiosincrásicas.
- 1 = El uso de palabras o frases tiende a ser más repetitivo o formal que en la mayoría de los individuos con el mismo nivel de complejidad, pero no es claramente raro; U ocasionalmente produce vocalizaciones estereotipadas o hace uso de palabras raras o emplea frases de forma inusual, junto con otro lenguaje espontáneo flexible.
- 2 = A menudo emplea vocalizaciones estereotipadas o palabras o frases raras, ya sea con presencia o no de otro lenguaje.
- 3 = Las frases son casi exclusivamente vocalizaciones raras o estereotipadas.

1. Nota del traductor: *Elíptica*: Perteneciente o relativo a la elipsis. *Elipsis*: Figura de construcción que consiste en omitir en la oración una o más palabras necesarias para la recta construcción gramatical pero no para que resulte claro el sentido.

ADOS **Módulo 4**

Lenguaje y comunicación (continuación)

**5. Ofrece información**

Este ítem se centra en el ofrecimiento espontáneo y apropiado por parte del individuo de información personal que resulta nueva para el examinador. No tiene que suceder dentro de un contexto determinado ni ser parte de una interacción sostenida. Puede suceder como elaboración o respuesta a alguna pregunta, pero debe incluir información nueva, que no esté especificada en la pregunta. Puede estar relacionada con los intereses del participante pero no puede estar relacionada exclusivamente con sus preocupaciones. Los comentarios generales acerca de hechos (como por ejemplo, «¿sabías que las ballenas son mamíferos?») no se codifican aquí, pero se pueden considerar como parte de la valoración de «conversación» más adelante. Los comentarios acerca de relaciones o posesiones (p. ej., «tengo dos hermanos» o «nuestra familia tiene un barco») se pueden codificar aquí si se refieren a una actividad y no es simplemente una lista de características.

- 0 = En varias ocasiones ofrece información espontáneamente sobre sus pensamientos, sentimientos o experiencias.
- 1 = Ocasionalmente ofrece información de manera espontánea sobre sus pensamientos, sentimientos o experiencias.
- 2 = Rara vez o nunca ofrece información de forma espontánea a no ser que sea acerca de sus intereses circunscritos o preocupaciones; O informa acerca de hechos o conocimientos generales, incluyendo las preocupaciones o intereses circunscritos.

**6. Pide información**

La atención de este ítem está centrada en la expresión de interés espontáneo por parte del participante en las ideas, conocimiento, experiencias o reacciones del examinador. Este interés no debería ser parte de una preocupación. No se incluye dentro de este ítem el pedir información que no esté relacionada con el examinador, que sea sobre los materiales del ADOS o que verse sobre hechos particulares no específicos del examinador; estas conductas en cambio sí deben tenerse en cuenta a la hora de codificar el ítem de «conversación». En este ítem las preguntas no tienen que llevar necesariamente a una conversación sostenida. Las preguntas sobre relaciones o posesiones se pueden incluir aquí si se refieren a una actividad y no simplemente a completar una lista.

- 0 = Le pregunta al examinador sobre sus pensamientos, sentimientos o experiencias en varias ocasiones.
- 1 = Ocasionalmente (por lo menos un ejemplo claro) le pregunta al examinador sobre sus pensamientos, sentimientos o experiencias.
- 2 = Responde adecuadamente a los comentarios hechos por el examinador acerca de sus pensamientos, sentimientos o experiencias, pero espontáneamente no hace preguntas sobre ellos.
- 3 = Rara vez o nunca le pregunta al examinador acerca de sus pensamientos, sentimientos o experiencias, ni expresa interés por ellos.

**7. Narración de sucesos**

La atención de este ítem está centrada en la habilidad del participante para elegir un hecho o circunstancia, espontáneamente o en respuesta a las preguntas generales del examinador, y describirlo de manera comprensible sin necesitar preguntas específicas para guiarlo. Deberá implicar una descripción secuencial de un hecho fuera del contexto inmediato. Codifique el «mejor» ejemplo, teniendo en cuenta las restricciones con respecto a las preocupaciones y a las preguntas específicas que aparecen a continuación.

- 0 = Da un informe de un hecho no-rutinario específico (p. ej., unas vacaciones, una película que ha visto alguna vez, un viaje de compras) que no es parte de una preocupación o de un marcado interés y que pareciera ser real. Da un informe razonable sin necesitar preguntas específicas para ayudarlo, pero puede llegar a necesitar una pregunta general para ayudarlo a comenzar.
- 1 = Da un informe razonable de un hecho rutinario (p. ej., jugar a su juego preferido o la rutina cuando regresa a casa después de la escuela o el trabajo) que no es parte de una preocupación o de un marcado interés y pareciera ser real. Da este informe sin preguntas específicas que lo guíen, pero es posible que necesite alguna pregunta para poder comenzar. Se incluyen aquí las respuestas a la «tarea de demostración».
- 2 = Da información acerca de un hecho rutinario o no-rutinario, pero depende de las preguntas específicas del examinador para poder continuar; O únicamente describe una situación que no pareciera poder ser real.
- 3 = Respuestas inconsistentes o insuficientes, inclusive a las preguntas específicas.

**8. Conversación**

La atención de este ítem está centrada en el uso de palabras y frases con «ida y vuelta» en una conversación social. En este ítem realice la valoración de acuerdo al nivel de lenguaje expresivo del individuo. Codifique la evidencia (o carencia de) reciprocidad *no-verbal* en «cantidad de comunicación social recíproca» en la sección B de este protocolo.

- 0 = La conversación fluye, construyéndose sobre el diálogo del examinador. Esta codificación requiere que gran parte del habla del individuo brinde tanto una respuesta al habla del examinador como algo de conversación (no necesariamente una pregunta) que se construya sobre lo que se acaba de decir y que permita una respuesta por parte del examinador (esto es, por lo menos secuencias de cuatro elementos: el examinador abre la conversación, el individuo comenta, el examinador responde, el individuo responde a la respuesta del examinador).
- 1 = Parte del habla del individuo incluye algo de elaboración espontánea de sus propias respuestas a beneficio del examinador; O da pautas y entradas al examinador para que pueda seguir la conversación, pero o la cantidad de habla es menor a la esperada para el nivel de lenguaje expresivo del individuo o está limitada en cuanto a flexibilidad.
- 2 = Poca conversación recíproca sostenida por el individuo; puede seguir su propio tren de pensamiento más que participar en un intercambio; puede hacer algún ofrecimiento espontáneo de información o realizar comentarios pero con escaso sentido de la reciprocidad.
- 3 = Poca habla comunicativa espontánea (aunque pueda haber mucha habla ecológica o no comunicativa). Asigne este código a aquellos individuos que emiten algunas respuestas limitadas, pero muy escasas.



## Lenguaje y comunicación (continuación)

### 9. Gestos descriptivos, convencionales, instrumentales o informativos

En este ítem la atención está puesta en el uso de gestos descriptivos para representar un objeto o hecho. El uso de gestos convencionales (p. ej., aplaudir para «bien hecho»), informativos o instrumentales (p. ej., rogar, levantar hombros, menear o sacudir la cabeza) reciben una puntuación parcial. Cuando codifique este ítem incluya los comportamientos que ocurran durante «la tarea de demostración» y durante toda la sesión. No obstante, el énfasis está puesto en cómo el individuo utiliza gestos antes de que se le pida o insinúe.

- 0 = Uso espontáneo de varios gestos descriptivos. Los gestos pueden ser típicos o idiosincrásicos, pero deben ser comunicativos. Puede usar además gestos convencionales o instrumentales.
- 1 = Algún uso espontáneo de gestos descriptivos, pero exagerado o limitado en el rango o variedad de contextos; O uso frecuente de gestos convencionales o instrumentales, pero no descriptivos.
- 2 = Algún uso espontáneo de gestos informativos, convencionales o instrumentales, pero no descriptivos.
- 3 = Poco o ningún uso de gestos convencionales, instrumentales, informativos o descriptivos.
- 8 = N.a. (p. ej., limitado por alguna discapacidad física).

### 10. Gestos enfáticos o emocionales

El objetivo de este ítem es observar la presencia de gestos enfáticos (tales como golpear la mesa) o emocionales (como puede ser llevarse la mano a la boca o levantar los brazos de alegría) que a menudo acompañan el habla. La codificación se debiera realizar en base a cómo se integran en el lenguaje. Otros aspectos de la coordinación de gestos, tales como la integración con la mirada, se deberán codificar en el ítem de «producción de lenguaje y comunicación no-verbal vinculada» o en «cualidad de los acercamientos sociales».

- 0 = Variedad de gestos enfáticos o emocionales bien integrados en el habla.
- 1 = Algunos gestos enfáticos o emocionales pero exagerados; O gestos limitados en frecuencia, en estilo, en su integración en el habla o en su oportunidad o idoneidad.
- 2 = Gestos enfáticos o emocionales extraños, excesivos o claramente mal integrados en el habla.
- 3 = Escasos o nulos gestos enfáticos o emocionales.
- 8 = La cantidad de lenguaje espontáneo es insuficiente como para poder juzgar los gestos que lo acompañan.

## B. Interacción social recíproca

Codifique en comparación con su nivel de edad mental no-verbal.

### 1. Contacto visual inusual

La codificación de este ítem requiere que se distinga entre la mirada apropiada que es clara, flexible, modulada socialmente y que se utiliza para una variedad de propósitos de la que está limitada por ser poco flexible, inapropiada o descontextualizada. Si el individuo es tímido al comienzo pero su mirada cambia marcadamente y consistentemente a medida que se va sintiendo más cómodo, no tenga en cuenta para la codificación las primeras impresiones acerca de su contacto visual. Sin embargo, si el contacto visual no mejora, la codificación se debe basar en lo observado, a pesar de que el individuo parezca tímido.

- 0 = Mirada apropiada, con cambios sutiles entremezclados con otro tipo de comunicación.
- 2 = Establece un contacto visual pobremente modulado socialmente para iniciar, terminar o regular una interacción social.

### 2. Expresiones faciales dirigidas a otros

Esta codificación debe indicar si las expresiones faciales del individuo están dirigidas a otra persona con la intención de comunicar emociones. Las expresiones faciales que se dirigen a objetos o que no están dirigidas a nada en particular no se codifican aquí. Codifique las expresiones faciales apropiadas si ocurren, aunque haya también expresiones extrañas.

- 0 = Dirige una variedad de expresiones faciales apropiadas al examinador o a otra persona con la intención de comunicar emociones.
- 1 = Dirige algunas expresiones faciales al examinador o a otra persona (p. ej., dirige únicamente expresiones que indiquen emociones extremas a los demás u ocasionalmente dirige una variedad más amplia de expresiones). Se le puede asignar este código a un individuo que tenga una variedad limitada de expresiones o que tenga expresiones faciales levemente inusuales, pero que dirige la mayoría de sus expresiones a otra persona.
- 2 = Rara vez o nunca dirige expresiones faciales apropiadas a otros.

ADOS Módulo 4

Interacción social recíproca (continuación)

**3. Producción de lenguaje y comunicación no verbal vinculada**

El propósito de este ítem es codificar el grado en que, cuando el participante vocaliza, esta vocalización está acompañada de cambios sutiles en la mirada, las expresiones faciales y los gestos. Este ítem se debe codificar de acuerdo a las vocalizaciones que produzca, independientemente de la frecuencia con que ocurran. La codificación debe basarse en aquellas ocasiones más representativas y no simplemente en las mejores. A la hora de realizar la codificación, incluya aquellas vocalizaciones empleadas para iniciar o mantener la interacción o para responder al examinador. Por defecto se debería asignar un código de «8» (no codificable) si uno o más de los siguientes ítems recibieron un código de «2»: «Contacto visual inusual», «expresiones faciales dirigidas a otros» o «gestos descriptivos, convencionales, instrumentales o informativos».

- 0 = La vocalización en general se acompaña de cambios sutiles y socialmente adecuados en los gestos, las miradas y las expresiones faciales.
- 1 = La vocalización se acompaña de una variedad o frecuencia de gestos, miradas y expresiones faciales anormal, limitada o inferior a la usual; O usa casi exclusivamente una sola modalidad (p. ej., uso frecuente de la mirada, pero pocos gestos o expresiones faciales).
- 2 = Escasa o nula comunicación no verbal en conjunción con las vocalizaciones.
- 7 = Cierta evitación de la mirada, en particular al comienzo de la entrevista, quizás debida a timidez, pero muestra cierta modulación y coordinación del lenguaje y las conductas no verbales.
- 8 = N.a.; no hubo vocalizaciones; O el empleo de gestos, expresiones faciales o miradas socialmente dirigidas fue mínimo o nulo. Este código debería ser asignado de forma automática si la ausencia de conjunción entre la vocalización y la comunicación no verbal se debiera a una limitada frecuencia de contacto visual, expresiones faciales o gestos.

**4. Placer compartido durante la interacción**

Codifique la respuesta social del participante ante cualquiera de las actividades o la conversación. Esta codificación no debe utilizarse para indicar el estado emocional general del individuo durante la entrevista. Tenga en cuenta que es esperable que los adultos y los adolescentes de mayor edad manifiesten su disfrute de una manera más sutil que cómo lo haría un niño más pequeño. La codificación se refiere a la habilidad del individuo para indicar placer o goce al examinador en la interacción, no simplemente para interactuar.

- 0 = Muestra claros y apropiados signos de disfrute durante un intercambio interactivo o conversacional en más de una actividad o tema de conversación.
- 1 = Expresa algo de goce apropiado en las acciones del examinador; O muestra claros signos de placer durante una sola interacción.
- 2 = Expresa escaso o nulo placer en la interacción con el examinador. Puede expresar placer en sus propias actividades o en partes de la conversación, pero no en los comportamientos del examinador o en su interacción con él.
- 8 = No se puede valorar este ítem ya sea porque la interacción existente ha sido escasa o nula o por otras razones.

**5. Comunicación de sus propias emociones**

Este ítem se centra en la capacidad, por parte del participante, de comunicar una variedad de sus propias emociones usando palabras o vocalizaciones, expresiones faciales, tonos de voz o gestos. El énfasis en esta codificación está puesto en la gama de emociones que transmite y en la eficacia con que las transmite, más que en la presencia de ciertas emociones específicas o en la coordinación de acciones y lenguaje durante su expresión. En este ítem se pueden codificar las descripciones de emociones elicitadas durante las preguntas socio-emocionales, así como también los comentarios y narraciones espontáneas que surjan durante la sesión de evaluación.

- 0 = Comunica de manera efectiva una variedad de emociones que está sintiendo o ha sentido.
- 1 = Cierta descripción de haber sentido varias emociones, pero limitada en variedad o en capacidad para poder comunicarlas adecuadamente (puede transmitir una emoción de un modo efectivo).
- 2 = Comunica una sola emoción con una mínima descripción de otras.
- 3 = Escasa o nula comunicación de sus propias emociones.

## Interacción social recíproca (continuación)

**6. Empatía/comentarios sobre las emociones de otros**

La atención de este ítem está puesta en lo que el participante comunica sobre su comprensión y empatía de las emociones y sentimientos de otros, ya sean personas reales o personajes que aparecen en los relatos u otras tareas. En la valoración de este ítem se ha de excluir el «placer compartido durante la interacción» que ya ha sido codificado previamente.

- 0 = Transmite que claramente comprende y comparte la emoción de otros en emociones variadas y diferentes.
- 1 = Transmite que en cierto grado comprende y comparte la emoción de otros en más de una emoción; O transmite que claramente comprende y comparte 1 emoción experimentada por otro individuo.
- 2 = Transmite que en cierto grado comprende o comparte al menos una experiencia emocional de otro individuo.
- 3 = Escasa o nula manifestación de que comprende o comparte estados emocionales.

**7. «Insight»**

Este ítem codifica la capacidad del participante para dar ejemplos espontáneos de comprensión de la naturaleza de las relaciones sociales. Éstos pueden referirse a relaciones estables, como las que ocurren en la amistad o el matrimonio, o a situaciones interactivas, como la relación con otros alumnos en la escuela o con compañeros de trabajo, que pueden ser tratadas o bien en la conversación o como respuesta a las preguntas socioemocionales. Se valoran dos aspectos separados de las relaciones: (a) la naturaleza de relaciones específicas (p. ej., qué es la amistad) y (b) el rol del participante en estas relaciones.

- 0 = Muestra varios ejemplos de comprensión de la naturaleza de relaciones sociales típicas, incluyendo la comprensión de su propio rol en, al menos, una de ellas.
- 1 = Muestra ejemplos de comprensión de varias relaciones sociales típicas, pero no de su propio rol dentro de ellas; O muestra comprensión de sólo una relación y de su rol en ella.
- 2 = Muestra cierta comprensión de una sola relación social, pero no necesariamente de su rol en esa relación.
- 3 = Muestra una comprensión escasa o nula de las relaciones sociales típicas, con o sin conocimiento sobre su rol en ellas.

**8. Responsabilidad**

Este ítem se centra en la percepción que tiene el individuo de sí mismo como responsable de sus propias acciones en situaciones cotidianas típicas, respondiendo a normas sociales y expectativas comunes (desde cortarse el pelo hasta encontrar un trabajo) de manera independiente y activa.

- 0 = Se ve como responsable de sus propias acciones en varios contextos, incluso cuando se trata de problemas menores de la vida diaria.
- 1 = Brinda por lo menos 1 indicación clara de percibirse a sí mismo como responsable de sus propias acciones. Para asignarle este código no debe mostrar más de un ejemplo claro de falta de responsabilidad. No obstante, no es consistente a lo largo de varios contextos o no es tan evidente como en «0».
- 2 = Muestra escasos indicios de sentido de la responsabilidad de sus propias acciones o muestra varios ejemplos claros de una falta de responsabilidad que sí sería esperable a su edad cronológica.

**9. Calidad de los acercamientos sociales**

Ésta es una codificación que resume la *calidad* de los intentos por parte del participante de iniciar una interacción social con el examinador, no la frecuencia con que ocurren. Se debe prestar mayor atención a la forma en que se dan los acercamientos y si son apropiados al contexto social. Asigne el código de acuerdo a la mayoría de los acercamientos al examinador y no simplemente de acuerdo a los mejores.

- 0 = Uso efectivo de formas verbales y no-verbales para hacer claros acercamientos sociales hacia el examinador. Los acercamientos deben ser apropiados al contexto inmediato.
- 1 = Calidad levemente inusual de algunos acercamientos sociales. Pueden restringirse a demandas personales o estar relacionados con intereses propios del individuo, pero con alguna intención de incluir al examinador en ese interés.
- 2 = Acercamientos inapropiados; muchos acercamientos carecen de integración en el contexto; O carecen de calidad social. Aquí se incluye el hecho de que el individuo plantee preocupaciones pero con escasa intención de implicar al examinador en ellas.
- 3 = Insignificante cantidad de acercamientos sociales de cualquier tipo.

ADOS **Módulo 4**

Interacción social recíproca (continuación)

**10. Calidad de la respuesta social**

Ésta es una codificación que resume las respuestas sociales del individuo a lo largo de la sesión.

- 0 = Gama de respuestas apropiadas que varían de acuerdo a las situaciones y presiones sociales inmediatas.
- 1 = Muestra respuesta a la mayoría de las situaciones sociales, pero algo limitada, socialmente rara, inapropiada, inconsistente, o consistentemente negativa.
- 2 = Respuestas raras o estereotipadas o respuestas con poca variación o inapropiadas al contexto.
- 3 = Mínima o inexistente respuesta a los intentos por parte del examinador de involucrar al individuo.

**11. Cantidad de comunicación social recíproca**

Este ítem se centra en la frecuencia con que ocurren los intercambios recíprocos a lo largo de la sesión usando cualquier forma de comunicación. La *frecuencia* se define tanto por el número absoluto de ocurrencias como por la distribución a través de una variedad de contextos. Este ítem es una codificación de resumen que describe aspectos del comportamiento no-verbal y verbal/vocal que no necesariamente deben estar integrados pero que sí deben terminar en un intercambio recíproco.

- 0 = Hace un amplio uso de comportamientos verbales o no verbales para obtener intercambio social (esto es, charlar o hacer comentarios o tener comportamientos que parecen tener una intención de reciprocidad).
- 1 = Muestra algo de comunicación social recíproca (como en «0»), pero reducida en frecuencia o cantidad o en número de contextos en los que se dan dichos comportamientos (independientemente de la cantidad de charla no social)
- 2 = La mayor parte de la comunicación está relacionada o con un objeto (para pedir algo); O en respuesta a una pregunta; O es ecológica; O tiene que ver con ciertas preocupaciones. Hay poca charla social o de «ida y vuelta».
- 3 = Escasa o nula comunicación social recíproca.

**12. Calidad general del «rapport»**

Ésta es una codificación que resume el juicio general del examinador acerca del «rapport» establecido con el individuo durante la sesión. A la hora de asignar el código a este ítem el examinador debiera tener en cuenta, en particular, hasta que punto tuvo que modificar su propio comportamiento para mantener la interacción.

- 0 = Interacción cómoda con el examinador, apropiada al contexto.
- 1 = Interacción cómoda por momentos, pero no sostenida (p. ej., a veces se percibe como rara o artificial o el comportamiento del individuo pareciera mecánico o ligeramente inapropiado).
- 2 = Interacción unilateral o inusual convirtiéndose en una entrevista que es levemente incómoda de forma consistente o una entrevista que hubiera sido difícil si el examinador no hubiera estado constantemente re-estructurando la situación más allá de lo previsto por las actividades estándar del ADOS.
- 3 = El individuo muestra poca consideración por el examinador; O la entrevista resulta considerablemente incómoda durante una parte significativa del tiempo.

## C. Imaginación

Codifique este ítem en comparación con el nivel de lenguaje expresivo.

### 1. Imaginación y creatividad

A este ítem se le debe asignar un código que refleje el grado en que el individuo exhibe varias formas de creatividad o inventiva durante la sesión de evaluación, ya sea con objetos o mediante descripciones verbales.

- 0 = Variedad de actividades o comentarios en la conversación que fueron creativos, originales y espontáneos.
- 1 = Algunas acciones imaginadas (juegos de imaginación) o creativas, pero limitadas en su variedad o en que ocurren solo en respuesta a una situación estructurada (p. ej., a «inventarse una historia»).
- 2 = Escasas acciones imaginadas (juegos de imaginación) o creativas; O solo presenta acciones que son de cualidad repetitiva; O son de cualidad estereotipada.
- 3 = No hay acciones creativas o inventivas (ni siquiera repetitivas o estereotipadas).

## D. Comportamientos estereotipados e intereses restringidos

Codifique el comportamiento en relación a lo esperado a su edad cronológica.

### 1. Interés sensorial inusual en los materiales de juego o las personas

Codifique en este ítem el interés o la respuesta inusual a aspectos sensoriales de los juguetes o el ambiente. Si el individuo tiene una preocupación que se basa en un interés sensorial, se puede codificar aquí como un 1 interés sensorial inusual. Por ejemplo, si muestra un interés por los radiadores o las tuberías o las cañerías, esto se codifica en «excesivo interés o referencias a temas u objetos inusuales o altamente específicos o comportamientos repetitivos» que se encuentra más adelante en este protocolo. Si está interesado en los radiadores porque le gusta mirarlos de reojo e inclinando la cabeza, balanceándose de lado a lado, y agitando sus manos, esto se debe codificar en «manierismos de manos y dedos y otros manierismos complejos», pero también puede codificarse aquí con un código de «1» por el componente sensorial que está involucrado. Si al individuo le gusta mirar de reojo a los radiadores, las esquinas de la habitación, las puertas de los armarios y las láminas o rejillas de las persianas, pero no se preocupa demasiado por ninguno de éstos en particular y no se mueve de una manera peculiar, se le debe asignar un código de «2» en este ítem por intereses sensoriales inusuales y un código de «0» en el ítem de «manierismos de manos y dedos y otros manierismos complejos». No codifique aquí el tocar el «molde de formas».

- 0 = No realiza ninguna de las siguientes acciones: olisquear, tocar repetidamente, palpar texturas, lamer o morder, meterse algo en la boca, mostrar interés por repetir ciertos sonidos ni examinar visualmente algo de manera prolongada o inusual.
- 1 = Intereses sensoriales inusuales ocasionales; O no son tan claros como lo que se especifica para una codificación de «2».
- 2 = Claro interés por elementos no funcionales de los materiales de juego; O examinación sensorial de sí mismo o de otros.

Especifique:

### 2. Manierismos de manos y dedos y otros manierismos complejos

Codifique aquí los movimientos inusuales o repetitivos o posturas raras de las manos y dedos, de los brazos o de todo el cuerpo. Aplaudir repetidamente puede codificarse aquí. No incluye el balanceo de cuerpo a no ser que involucre más que el torso. Tamborilear con los dedos, morderse las uñas, jugar con el pelo, o chuparse el pulgar no se codifican aquí tampoco. El individuo no tiene que estar mirando el movimiento de sus manos o dedos para que se codifique aquí.

- 0 = Ninguno.
- 1 = Manierismos de manos o dedos o manierismos complejos breves u ocasionales; O manierismos que no son tan claros como se especifica en el código de «2».
- 2 = Hay evidentes movimientos, sacudidas o retorcimientos de dedos o manos u otros manierismos o estereotipias.

Especifique:

ADOS **Módulo 4**

Comportamientos estereotipados e intereses restringidos (continuación)

**3. Conductas autolesivas**

Codifique cualquier tipo de comportamiento que implique un acto de agresión hacia sí mismo, incluso aunque no sea claramente dañino.

- 0 = No intenta autolesionarse.
- 1 = Rara vez se autolesiona o no es claro (p. ej., por lo menos una vez se muerde la mano o el brazo cuando está molesto, o se tira del pelo, se abofetea su propia cara o se golpea cabeza).
- 2 = Autolesión claramente presente (p. ej., más de una vez se golpea la cabeza, se abofetea su propia cara, se tira del pelo o se muerde).

**4. Excesivo interés o referencias a temas u objetos inusuales o altamente específicos o comportamientos repetitivos**

Debido a que los intereses circunscriptos, las preocupaciones o los comportamientos inusuales muchas veces no se pueden juzgar adecuadamente durante una breve observación, este ítem se centra en cualquier referencia que (a) aparezca con una frecuencia inesperadamente elevada, (b) se refiera a un tema inusual o extraño o al uso de un objeto de una manera altamente específica al participante y (c) no esté bien integrada en la conversación. Los temas adecuados a la edad o al nivel de desarrollo no se deben codificar aquí (p. ej., un niño de 8 años que hable reiteradas veces de sus vacaciones recientes en terminos generales no se codificaría aquí, pero si el mismo niño hablara repetidamente de alojarse en la habitación número 465, entonces se podría pensar en codificarlo aquí). Esta codificación se centra en el *tema* al que hace referencia o con el que se relacionan las formas inusuales de comportamiento. El uso de términos inusuales (p. ej., frases estereotipadas) o la falta de flexibilidad en la conversación se codifican en otra parte. Los comportamientos se pueden codificar de dos maneras si es que representan instancias separadas de cada dominio. Por ejemplo, si el individuo dice reiteradas veces «¿necesitan servicio de habitaciones inmediatamente, ahora, en este momento, en este mismo instante en la habitación 465?», usa la misma frase en varios contextos diferentes y hace otros comentarios sobre números de habitaciones de hotel, entonces esto sería codificado tanto en este ítem como en el ítem de «uso estereotipado o idiosincrásico de palabras o frases», que aparece anteriormente en este protocolo. Comportamientos repetitivos que implican objetos que tienen una secuencia particular (p. ej., alinear cosas) se deben codificar en el siguiente ítem: «Compulsiones o rituales».

- 0 = No hubo un excesivo interés o referencias a objetos o temas inusuales o altamente específicos o restringidos.
- 1 = Referencias ocasionales a temas o patrones de interés inusuales o altamente específicos, que suceden en un grado inusual.
- 2 = Patrones de intereses estereotipados o inusuales claramente presentes, que pueden o no interferir con la comunicación social.
- 3 = Preocupación o preocupaciones claramente presentes, hasta el punto que interfieren con la evaluación.

**5. Compulsiones o rituales**

En este contexto, el énfasis está puesto en la determinación por parte del individuo de llevar a cabo una actividad que implica una secuencia, un punto de finalización o una forma que resultan predecibles y que no se requieren como parte de la tarea del ADOS (p. ej., verificar si una cartera está en un bolso; la insistencia por completar el libro usado para la tarea de relato del cuento; la colocación cuidadosa de los materiales tal cual se presentaron inicialmente; recitar una lista de compañeros de clase como amigos). El recitado de listas se debe codificar aquí.

- 0 = No hubo actividades o rutinas verbales claras que se debieran llevar a cabo por completo o de acuerdo a una secuencia que no fuera parte de la tarea.
- 1 = Actividades o lenguaje inusualmente fijado a una rutina (se incluye la insistencia por terminar el libro o por recitar una lista que no es relevante a la conversación), pero no hay comportamientos que sean de cualidad claramente compulsiva.
- 2 = Una o más actividades o rutinas verbales que el individuo tiene que completar o decir de una manera específica. El individuo parece estar bajo cierta presión o se pone ansioso si una actividad se interrumpe (esto es, está presente la cualidad compulsiva). Se incluye el recitado de listas que se deben completar o que se le pide al examinador que registre (p. ej., amigos, comidas favoritas) o la insistencia en que el examinador responda verbalmente de una manera altamente específica.

Especifique:

## E. Otros comportamientos anormales

A no ser que se indique lo contrario, codifique todos los ítems que aparecen a continuación sin tener como referencia el nivel de desarrollo ni las destrezas de lenguaje estimadas del niño evaluado.

### 1. Elevado nivel de actividad o agitación

Este ítem describe movimientos excesivos o agitación física. Codifique este ítem en relación a la edad mental no-verbal del individuo.

0 = Se sienta quieto de manera apropiada durante la evaluación.

1 = Se sienta pero está inquieto o se mueve constantemente en la silla. Las dificultades en la evaluación no se deben principalmente a su nivel de actividad o a un estado de agitación.

2 = Dificultades para quedarse sentado; se levanta del asiento o manipula los objetos de una manera que resulta difícil interrumpirlo. El elevado nivel de actividad interfiere con la evaluación.

7 = Muy quieto, poca actividad.

### 2. Berrinches, agresiones, comportamientos negativos o disruptivos

Este ítem incluye cualquier forma de enfado (molestia o enojo) o disrupción que va más allá de comunicar una leve frustración o queja.

0 = No se muestra enfadado (molesto, enojado), negativo, destructivo o agresivo ni presenta un comportamiento disruptivo durante la evaluación con el ADOS.

1 = Ocasionalmente se muestra enfadado (molesto, enojado), agresivo, negativo o presenta un comportamiento disruptivo hacia el examinador pero de forma leve (incluye amenazas verbales o un tono de voz deliberadamente alto).

2 = Muestra negativismo marcado o repetitivo o agresiones importantes (p. ej., lanzar cosas, pegar o morder a otros). Aquí se incluyen también los gritos, alaridos o chillidos.

### 3. Ansiedad

Ansiedad incluye una cautela inicial, así como también signos más obvios de preocupación.

0 = No hay signos obvios de ansiedad (p. ej., temblor o estar hipervigilante).

1 = Signos leves de ansiedad, especialmente al principio de la entrevista o en respuesta a ítems específicos.

2 = Ansiedad marcada durante la evaluación (puede ser intermitente o continua).

### Algoritmo diagnóstico

## ADOS

**Módulo 4**



Algoritmo del ADOS para el diagnóstico del autismo de acuerdo con los criterios del DSM-IV y la CIE-10.

Para el uso del algoritmo, los códigos de protocolo iguales a 3 deberán considerarse como 2 y aquellas que estén fuera del rango de 0 a 3 deberán transformarse en 0. Obsérvese el cuadro de conversión que aparece a continuación.

**CONVERSIÓN DE LOS CÓDIGOS DE LOS ELEMENTOS A PUNTUACIONES DE ALGORITMO**

Código	Puntuación del algoritmo
0	→ 0
1	→ 1
2	→ 2
3	→ 2
7	→ 0
8	→ 0

Nombre y apellidos del evaluado: \_\_\_\_\_

Fecha de evaluación: Año  Mes  Día

Sexo:  Varón  Mujer      Fecha de nacimiento:

Examinador: \_\_\_\_\_      Edad cronológica:

---

#### Comunicación

Uso estereotipado o idiosincrásico de palabras o frases (A-4)

Conversación (A-8)

Gestos descriptivos, convencionales, instrumentales o informativos (A-9)

Gestos enfáticos o emocionales (A-10)

**Total de Comunicación**

(Punto de corte para autismo = 3; para espectro autista = 2)

---

#### Interacción social recíproca

Contacto visual inusual (B-1)

Expresiones faciales dirigidas a otros (B-2)

Empatía y comentarios sobre las emociones de otros (B-6)

Responsabilidad (B-8)

Cualidad de los acercamientos sociales (B-9)

Cualidad de la respuesta social (B-10)

Cantidad de comunicación social recíproca (B-11)

**Total de Interacción social recíproca**

(Punto de corte para autismo = 6; para espectro autista = 4)

**Total de Comunicación + Interacción social recíproca**

(Punto de corte para autismo = 10; para espectro autista = 7)

---

#### Imaginación y creatividad

(C-1)

---

#### Comportamientos estereotipados e intereses restringidos

Interés sensorial inusual en los materiales de juego o las personas (D-1)

Manierismos de manos y dedos y otros manierismos complejos (D-2)

Excesivo interés en temas u objetos inusuales o altamente específicos (D-4)

Compulsiones o rituales (D-5)

**Total de Comportamientos estereotipados e intereses restringidos**

**Diagnóstico**

Clasificación del ADOS: \_\_\_\_\_

Diagnóstico general: \_\_\_\_\_

Autores: C. Lord, M. Rutter, P. C. DiLavore y S. Risi.  
Copyright original © 1999, 2001 by WPS, Western Psychological Services.  
Copyright de la edición española © 2008 by TEA Ediciones, S.A.U., Madrid (España).  
Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial. Impreso en España. Printed in Spain.

15

# 7.6 K-BIT

## HOJA DE ANOTACION



### Test Breve de Inteligencia de Kaufman

Alan S. Kaufman y Nadeen L. Kaufman

Apellidos \_\_\_\_\_  
 Nombre \_\_\_\_\_ Sexo  V  M  
 Lugar de nacimiento \_\_\_\_\_  
 Lugar de residencia \_\_\_\_\_  
 Estudios \_\_\_\_\_  
(especificar los actuales o nivel más alto alcanzado)  
 Ocupación: Propia \_\_\_\_\_  
 De los padres \_\_\_\_\_  
(para menores de 18 años)  
 Examinador \_\_\_\_\_

	Año	Mes	Día
Fecha de examen			
Fecha de nacimiento			
Edad cronológica			

SUBTESTS	Punt. directa	Punt. típica ± banda de error _____% intervalo de confianza	Centil	Categoría descriptiva	Otros datos
Vocabulario expresivo	<input type="text"/>				
Definiciones	<input type="text"/>				
<b>VOCABULARIO</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
<b>MATRICES</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Suma de las puntuaciones típicas de los subtests		<input type="text"/>			Trasladar la suma a la casilla del CI compuesto del K-BIT

RESULTADO COMPUESTO	Suma de p. típicas de los subtests	Punt. típica ± banda de error _____% intervalo de confianza	Centil	Categoría descriptiva	Otros datos
<b>CI COMPUESTO DEL K-BIT</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>			

Comparación de las puntuaciones típicas de los subtests	Puntuación típica de Vocabulario	Puntuación típica de Matrices	Diferencia de puntuaciones típicas	Nivel de confianza (rodear)		
				NS	5%	1%

Kaufman Brief Intelligence Test. Copyright © 1990 NCS Pearson, Inc. All rights reserved. Copyright de la edición española © 1996 NCS Pearson, Inc. Reimpreso 2011. Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial. Reproducido y distribuido por Pearson Educación, S.A. Ribera de Loira, 28 1ª, Madrid 28042. Traducción y adaptación española: A. Cordero y I. Calonge.



Pearson Clinical & Talent Assessment España  
www.pearsonpsychcorp.es



Subtest 1. VOCABULARIO

Parte A  
Vocabulario expresivo

	ÍTEM	RESPUESTA	PUNT. (rodrear)
Edades 4-5	1. Cama	_____	1 0
	2. Tenedor	_____	1 0
	3. Rana	_____	1 0
	4. Escalera	_____	1 0
	5. Humo	_____	1 0
Edad 6	6. Paraguas	_____	1 0
	7. Piano	_____	1 0
	8. Hoja	_____	1 0
	9. Tambor	_____	1 0
	10. Autobús	_____	1 0
Edad 7	11. Martillo	_____	1 0
	12. Fuente	_____	1 0
	13. Búho	_____	1 0
	14. Lámpara	_____	1 0
	15. Pingüino	_____	1 0
Edad 8	16. Pluma	_____	1 0
	17. Linterna	_____	1 0
	18. Ventana	_____	1 0
	19. Regla	_____	1 0
	20. Tornillo	_____	1 0
Edades 9-10	21. Puente	_____	1 0
	22. Lupa	_____	1 0
	23. Grapadora	_____	1 0
	24. Calendario	_____	1 0
	25. Prismáticos	_____	1 0

	ÍTEM	RESPUESTA	PUNT. (rodrear)
Edades 11-12	26. Cactus	_____	1 0
	27. Cangrejo	_____	1 0
	28. Candado	_____	1 0
	29. Buzón	_____	1 0
	30. Pinzas	_____	1 0
Edades 13-90	31. Ancla	_____	1 0
	32. Enchufe	_____	1 0
	33. Calculadora	_____	1 0
	34. Anzuelo	_____	1 0
	35. Silla montar	_____	1 0
	36. Esc.mecánica	_____	1 0
	37. Embudo	_____	1 0
	38. Compás	_____	1 0
	39. Saltamontes	_____	1 0
	40. Balanza	_____	1 0
	41. Microscopio	_____	1 0
	42. Extintor	_____	1 0
	43. Hexágono	_____	1 0
	44. Yunque	_____	1 0
	45. Salvavidas	_____	1 0

Ítem techo = el más alto aplicado.  
Errores = nº de ítems puntuados con 0.

Comentarios y observaciones

Ítem techo	<input type="text"/>
Menos errores	<input type="text"/>
Puntuación directa	<input type="text"/>

**Subtest 1. VOCABULARIO**

**Parte B**  
Definiciones

	ÍTEM	RESPUESTA	PUNT. (rodrear)
→ Todas edades	EJEMPLO A	<u>      NEGRO      </u>	
	EJEMPLO B	<u>      ANTIGUO      </u>	
→ Edades 8-14	1. Jardín	_____	1 0
	2. Amanecer	_____	1 0
	3. Arar	_____	1 0
	4. Granizo	_____	1 0
	5. Delicioso	_____	1 0
→ Edades 15-90	6. Ventana	_____	1 0
	7. Lío	_____	1 0
	8. Esquimal	_____	1 0
	9. Primo-a	_____	1 0
	10. Escribir	_____	1 0
	11. Agradecer	_____	1 0
	12. Experimento	_____	1 0
	13. Cordial	_____	1 0
	14. Prescindir	_____	1 0
	15. Simpático	_____	1 0
	16. Caricatura	_____	1 0
	17. Rencor	_____	1 0
	18. Atentado	_____	1 0
	19. Suficiente	_____	1 0
	20. Energía	_____	1 0

	ÍTEM	RESPUESTA	PUNT. (rodrear)
	21. Elevado	_____	1 0
	22. Infortunado	_____	1 0
	23. Hipocondríaco	_____	1 0
	24. Estorbar	_____	1 0
	25. Constante	_____	1 0
	26. Consentir	_____	1 0
	27. Conversación	_____	1 0
	28. Insensato	_____	1 0
	29. Sobresaliente	_____	1 0
	30. Enmendar	_____	1 0
	31. Indeleble	_____	1 0
	32. Verosímil	_____	1 0
	33. Clandestino	_____	1 0
	34. Prepotente	_____	1 0
	35. Conectar	_____	1 0
	36. Enigma	_____	1 0
	37. Fanático	_____	1 0

Ítem techo	<input type="text"/>
Menos errores	<input type="text"/>
Puntuación directa	<input type="text"/>

Comentarios y observaciones

## Subtest 2. MATRICES

Edades 4-5

ÍTEM	RESPUESTA	PUNT. (rodear)
Ejemplo A	A	
1. A	_____	1 0
2. C	_____	1 0
3. E	_____	1 0
4. D	_____	1 0
5. A	_____	1 0
6. C	_____	1 0
7. B	_____	1 0
8. D	_____	1 0
9. E	_____	1 0

Edades 6-90

Ejemplo B C

Edades 6 a 10 seguir con el ítem 10  
Edades 11 a 90 seguir con el ítem 15

Edades 6-10	10. A	_____	1 0
	11. F	_____	1 0
	12. B	_____	1 0
	13. F	_____	1 0
	14. C	_____	1 0
Edades 11-90	15. B	_____	1 0
	16. A	_____	1 0
	17. H	_____	1 0
	18. C	_____	1 0
	19. G	_____	1 0
	20. A	_____	1 0
	21. D	_____	1 0
	22. F	_____	1 0
	23. E	_____	1 0
	24. E	_____	1 0

Comentarios y observaciones

ÍTEM	RESPUESTA	PUNT. (rodear)
25. A	_____	1 0
26. H	_____	1 0
27. D	_____	1 0
28. H	_____	1 0
29. C	_____	1 0
30. F	_____	1 0
31. B	_____	1 0
32. G	_____	1 0
33. G	_____	1 0
34. G	_____	1 0
35. C	_____	1 0
36. E	_____	1 0
37. C	_____	1 0
38. D	_____	1 0
39. A	_____	1 0
40. H	_____	1 0
41. A	_____	1 0
42. H	_____	1 0
43. B	_____	1 0
44. A	_____	1 0
45. B	_____	1 0
46. B	_____	1 0
47. A	_____	1 0
48. G	_____	1 0

Ítem techo

Menos errores

Puntuación directa

PEARSON

## 7.7 RBQ

Cuestionario de Conductas Repetitivas (RBQ)	0	1	2	3	4
	Nunca	1 vez al mes	1 vez semana	1 vez al día	Más de 1 vez día
<p><b>1. Estereotipia con objetos:</b> movimiento repetitivo, aparentemente sin sentido, de los objetos de una manera inusual. Por ejemplo, dando vueltas o haciendo girar los objetos, torcer o sacudir objetos, golpear objetos.</p> <p><b>2. Estereotipia corporal:</b> movimiento repetitivo, aparentemente sin sentido, de todo el cuerpo o parte de éste (sin incluir las manos) de una manera inusual. Por ejemplo mecer, balancear, girar, saltar, agitar la cabeza, posturas corporales. No incluye conductas autoagresivas.</p> <p><b>3. Estereotipia de las manos:</b> movimiento repetitivo, aparentemente sin sentido, de las manos de una manera inusual. Por ejemplo girar el dedo, aleteo de manos, chasquido de dedos, realizar posturas con las manos. No se incluyen comportamientos autolesivos.</p>	<i>Comportamiento estereotipado</i>				
<p><b>4. Limpieza:</b> limpieza excesiva, lavado o pulido excesivo de objetos o partes del cuerpo, por ejemplo pule ventanas y superficies en exceso, se lava las manos y la cara en exceso.</p> <p><b>5. Ordenar:</b> guardar cualquier objeto que haya sido dejado fuera de su lugar. Esto puede ocurrir en situaciones en las que es inadecuado guardar dichos objetos porque se necesitan. Los objetos pueden ser guardados en lugares inapropiados. Por ejemplo guardar los cubiertos que se han preparado para la cena en la basura, quitar todos los objetos de las superficies.</p> <p><b>6. Conducta de acumulación:</b> recoger, almacenar u ocultar objetos en exceso, incluyendo basura, trozos de papel y trozos de cuerda o cualquier objeto fuera de lo común.</p> <p><b>7. Clasificación de objetos:</b> clasificar objetos en categorías en función de diversas características, tales como color, tamaño o función. Por ejemplo ordenar las revistas según el tamaño, ordenando los coches de juguete en función de su color u ordenar los libros por temas.</p> <p><b>12. Rituales:</b> llevar a cabo una secuencia de acciones inusuales o extrañas antes, durante o después de una tarea. La secuencia siempre se llevará a cabo al realizar esta tarea y siempre se producirá de la misma manera. Por ejemplo dando la vuelta tres veces antes de sentarse, encender las luces y apagarlas dos veces antes de salir de una habitación, tocar el marco de la puerta dos veces al pasar a través de él.</p>	<i>Comportamiento compulsivo</i>				

**16. Alineación de objetos:** disposición de los objetos en líneas. Por ejemplo: colocación de los coches de juguete en un patrón simétrico, alineación precisa de libro,...

**18. Finalización de comportamiento:** Insiste en tener objetos u actividades completas. Por ejemplo, debe tener puertas las puertas abiertas o cerradas, pero no entreabiertas; la historia debe ser leída de principio a fin, sin dejarla a medias.

**19. Conducta inmaculada:** extracción de restos casi imperceptibles de pelusa, migas o la suciedad de superficies como ropa y objetos. Por ejemplo eliminar las migajas de la mesa de la cocina.

**8. Fijación por una persona en particular:** pedir continuamente ver, hablar o contactar con personas favoritas. Por ejemplo continuamente solicita ver u hablar con un amigo en particular, cuidador, niñera o maestra.

*Preferencias limitadas*

**10. Apego a los objetos:** preferencia por un determinado objeto que debe estar presente en todo momento. Por ejemplo, llevar un trozo particular de cuerda a todas partes, llevar un determinado coche de juguete de color rojo a todas partes, mostrar un apego especial a la suavidad de un juguete o de una determinada sábana.

**13. Conversación limitada:** habla de forma repetida sobre temas inusuales con gran detalle. Por ejemplo conversación exclusiva de: trenes, autobuses, dinosaurios, una película, país, o deporte en particular.

**9. Preguntas repetitivas:** Hacer preguntas específicas una y otra vez. Por ejemplo preguntar continuamente a la gente cuál es su color favorito, preguntar quién les va a llevar a la escuela el día siguiente una y otra vez.

*Discurso repetitivo*

**11. Frases repetitivas / hacer señas:** repetición de sonidos particulares, frases o signos que no están relacionados con la situación una y otra vez. Por ejemplo en varias ocasiones hacer el signo de la palabra "teléfono".

**14. Ecolalia:** repetición del discurso que bien acaba de ser escuchado o se ha oído un minuto antes. Por ejemplo: Mamá: "Jack no hagas eso 'Jack:" Jack no hagas eso'.

**15. Preferencia por la rutina:** insistir en tener el mismo horario/programa en la casa, escuela todos los días. Por ejemplo le gusta tener las mismas actividades en el mismo día a la misma hora cada semana, refiere comer el almuerzo exactamente a la misma hora cada día,...

*Insistencia en la monotonía*

**17. Conducta rígida/unívoca:** insistencia en que los objetos, muebles y juguetes deben permanecer siempre en el mismo lugar. Por ejemplo todas las sillas, cuadros y juguetes tienen un lugar muy específico que no se puede cambiar.

## 7.8 ABC-ECA

### **ESCALA DE CONDUCTAS ANOMALAS.**

**Aman, M.G.; Sing, N.N.; Stewart, A.W. y Field, C.J. (1995)**

<b>NOMBRE Y APELLIDOS</b>		
		<b>FECHA NACIMIENTO</b>
		<b>FECHA DE APLICACIÓN</b>
<b>Evaluador</b>		
Cada ítem debe ser valorado marcando el número correspondiente según lo observado en el sujeto en las ULTIMAS DOS SEMANAS y en base al siguiente gradiente de gravedad 0= No presenta problemas. 1= Problema leve. 2= Problema moderado. 3= Problema importante.		
<b>Nº</b>	<b>Item</b>	
1	Excesiva actividad en el centro	
2	Autoagresividad	
3	Apatía, pereza, inactividad	
4	Agresividad hacia otros clientes o personal	
5	Búsqueda de asilamiento del resto de sujetos	
6	Movimientos recurrentes sin sentido	
7	Ser demasiado “escandaloso” o “ruidoso”	
8	Gritar “sin venir a cuento”	
9	Hablar excesivamente	
10	Rabietas	
11	Movimientos estereotipados o repetidos	
12	Ensimismamiento, mirada perdida	
13	Impulsividad (realiza actos sin pensar)	
14	Irritabilidad	
15	Inquietud, incapacidad de estarse quieto	
16	Inhibición, prefiere actividades solitarias	
17	Conductas extrañas o estrambóticas	
18	Desobediencia, dificultad para controlarlo	
19	Gritos inoportunos	
20	Expresión facial rígida, falta de reactividad emocional	
21	Molesta a los otros	
22	Lenguaje repetitivo	
23	No hace nada, se sienta y mira a los demás	
24	No coopera con los demás	
25	Humor deprimido	
26	Se resiste a cualquier forma de contacto físico	
27	Vuelve la cabeza hacia atrás continuamente	
28	No presta atención a las instrucciones	
29	Sus demandas deben ser satisfechas inmediatamente	
30	Se aísla a sí mismo del resto	
31	Desbarata las actividades del grupo	
32	Se sienta, permanece en igual posición mucho tiempo	
33	Habla consigo mismo en voz alta	
34	Llora ante mínimos disgustos o pequeños golpes	

35	Realiza movimientos repetitivos de manos, cabeza...	
36	Cambia de humor repentinamente	
37	No responde a las actividades del programa	
38	No permanece quieto en su sitio cuando debe	
39	Procura no quedarse solo nunca	
40	Es difícil acercarse o establecer relación con él	
41	Llora y chilla de manera inapropiada	
42	Prefiere estar solo	
43	No intenta comunicarse mediante palabras o gestos	
44	Se distrae fácilmente	
45	Mueve o agita las extremidades repetidamente	
46	Repite una palabra o frase una y otra vez	
47	Da patadas mientras tira objetos o da portazos	
48	Corre o salta continuamente por la sala	
49	Mueve el cuerpo continuamente a delante y atrás	
50	Se hace heridas a sí mismo de forma deliberada	
51	No presta atención cuando le hablan	
52	Es violento consigo mismo	
53	Es inactivo, nunca se mueve de forma espontánea	
54	Tiende a ser excesivamente activo	
55	Responde de forma negativa a las muestras de cariño	
56	Ignora las órdenes de forma deliberada	
57	Coge rabietas cuando no consigue lo que quiere	
58	Presenta poca interacción con los otros	

### INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

<b>I</b>	AGITACIÓN (Puntuación máxima 45)	0
<b>II</b>	LETARGIA (Puntuación máxima 48)	0
<b>III</b>	ESTEREOTIPIAS (Puntuación máxima 21)	0
<b>IV</b>	HIPERACTIVIDAD (Puntuación máxima 48)	0
<b>V</b>	LOCUCIDAD (Puntuación máxima 12)	0

### VALORACIÓN

--	--

## 7.9 EQ

## COCIENTE DE EMPATÍA

	Acuerdo Total	Acuerdo Parcial	Desacuerdo Parcial	Desacuerdo Total
1 Puedo captar con facilidad si otra persona quiere tomar parte en una conversación.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 Prefiero la compañía de los animales a la de las personas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 Intento seguir las tendencias y las modas actuales.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 Encuentro difícil explicar a otras personas las cosas que yo entiendo con facilidad, cuando ellas no las entienden a la primera.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5 Sueño la mayoría de las noches.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6 Me gusta verdaderamente cuidar de otras personas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7 Intento resolver mis problemas yo solo antes que discutirlos con los demás.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8 Encuentro difícil saber qué es lo que hay que hacer en una situación social.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9 A primera hora de la mañana es cuando estoy en mi mejor momento.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10 A menudo, al verme envuelto en una discusión, la gente me dice que voy demasiado lejos defendiendo mi punto de vista.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11 No me preocupa mucho llegar tarde a una cita con un amigo o amiga.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12 Las amistades y las relaciones son demasiado difíciles de mantener, así que procuro no pensar en ello.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13 Nunca quebrantaría una ley, por irrelevante que fuera.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14 Generalmente me cuesta juzgar si alguien ha sido amable o descortés.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15 En una conversación intento concentrarme en mis propios pensamientos antes que en lo que mi interlocutor pueda estar pensando.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16 Prefiero gastar bromas a contar chistes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17 Prefiero vivir al día a pensar en el futuro.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18 De pequeño me gustaba cortar gusanos en pedazos para ver que pasaba.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19 Puedo captar fácilmente si una persona dice una cosa pero en realidad quiere decir otra.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20 Tiendo a tener fuertes convicciones morales.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21 Me resulta difícil ver por qué algunas cosas molestan tanto a las otras personas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22 Me resulta fácil ponerme en el lugar de otra persona.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23 Pienso que la buena educación es lo más importante que los padres pueden enseñar sus hijos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24 Me gusta hacer las cosas sin reflexionar demasiado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25 Tengo facilidad para predecir cómo se sentirá otra persona.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26 Enseguida me doy cuenta de si alguien se siente molesto en un grupo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27 Si cuando yo hablo alguien se siente ofendido pienso que el problema es suyo, no mío.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28 Si alguien me pregunta si me gusta su corte de pelo le respondo la verdad, incluso en el caso de que no me guste.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29 A veces no entiendo por qué alguien se ha sentido ofendido por una determinada observación mía.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30 A menudo la gente me dice que soy totalmente imprevisible.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Acuerdo Total	Acuerdo Parcial	Desacuerdo Parcial	Desacuerdo Total
31 Me gusta ser el centro de atención en cualquier tipo de reunión social.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
32 Ver llorar a la gente no me pone especialmente triste.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
33 Me gusta discutir de política.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
34 Soy muy sincero, lo que hace que algunos me consideren maleducado aunque esa no sea mi intención.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
35 No suelo encontrar confusas las situaciones sociales.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
36 Las otras personas me dicen que tengo facilidad para entender cómo se sienten y que es lo que están pensando.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
37 Cuando hablo con otras personas tiendo más a hablar de sus experiencias que de las mías.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
38 Me da pena ver sufrir a un animal.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
39 Soy capaz de tomar decisiones sin que me influyeran los sentimientos de los demás.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40 No me puedo relajar hasta que no he hecho todo lo que había planeado hacer durante el día.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
41 Puedo captar fácilmente si a alguien le aburre o le interesa lo que estoy diciendo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
42 Me afecta ver a personas sufriendo en los programas informativos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
43 Mis amistades suelen hablarme de sus problemas porque dicen que realmente les comprendo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
44 Me doy cuenta de que molesto incluso si la otra persona no me lo dice.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
45 Con frecuencia empiezo a interesarme por nuevas aficiones, pero en seguida me canso de ellas y busco otras aficiones.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
46 A veces la gente me dice que he ido demasiado lejos con mis bromas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
47 Subirme a atracciones como las "montañas rusas" me pondría demasiado nervioso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
48 A menudo la gente dice que soy insensible, aunque yo no veo por qué.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
49 Si hay alguien nuevo en un grupo pienso que es cosa suya hacer el esfuerzo para integrarse en el mismo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
50 Por lo general me mantengo emocionalmente indiferente cuando veo una película.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
51 Me gusta tener muy organizadas las actividades de la vida cotidiana y a menudo hago listas de las tareas que tengo que hacer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
52 Puedo conectar y saber como se siente alguien de forma rápida e intuitiva.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
53 No me gusta correr riesgos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
54 Me doy cuenta fácilmente de lo que otra persona puede estar deseando hablar.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
55 Puedo darme cuenta de si otra persona está ocultando sus verdaderas emociones.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
56 Antes de tomar una decisión siempre considero los pros y los contras.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
57 No elaboro conscientemente las reglas de una situación social.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
58 Tengo facilidad para predecir lo que otra persona hará.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
59 Tengo tendencia a implicarme en los problemas de mis amigos o amigas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
60 Suelo apreciar el punto de vista de otras personas, incluso si no estoy de acuerdo con ellas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## 7.10 Koynos sensory profile

V (Visión) Sistema Visual, O (Oído) Sistema Auditivo, T (Tacto) Sistema Táctil, OLF (Olfato) Sistema Olfactivo, G (Gusto) Sistema del Gusto, PR (Propiocepción ) Sistema Propioceptivo, VB (Vestibular) Sistema Vestibular

FECHA			EVOLUCIÓN			RESPUESTAS PERSONALIZADAS	
PERSONA EVALUADA			MEJORÍA CONSIDERABLE	MEJORÍA LEVE	SE MANTIENE		
EVALUADOR/A							
	SISTEMA SENSORIAL						
<input type="checkbox"/>	1	V Hiper	Rechaza o le asustan los destellos súbitos de luz, los relámpagos, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	2	V Hiper	Cierra, se tapa o golpea los ojos cuando hay luces brillantes o intensas (o tenues)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	3	V Hiper	Mira hacia abajo la mayoría del tiempo. Le fascina la oscuridad absoluta (o prefiere la oscuridad)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	4	V Hiper	Siente aversión ante determinados colores	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	5	V Hiper	Ve lo invisible o ve demasiado bien (motas de polvo, cada cabello en una mata de pelo...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	6	V Hipo	Mira intensamente a los objetos o personas (por una percepción pobre)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	7	V Hipo	Mueve los dedos u objetos enfrente de sus ojos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	8	V Hipo	Le fascinan los reflejos, los objetos de colores brillantes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	9	V Hipo	Tiene preferencia por determinados colores	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	10	V Hipo	Se frota o golpea los ojos con frecuencia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	11	O Hiper	Se tapa los oídos cuando hay muchos sonidos a la vez. Tiene dificultad para concentrarse si hay ruido de fondo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	12	O Hiper	Le alteran los ruidos muy fuertes e impactantes y por ello huye de ellos, se tapa los oídos...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	13	O Hiper	Le asustan los animales (ruidosos)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	14	O Hiper	No le gustan las tormentas, el mar, las muchedumbres (por el ruido, las risas...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	15	O Hiper	Intenta destruir/romper los objetos que producen sonidos (reloj, teléfono, juguete musical, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	16	O Hiper	Tiene el sueño muy ligero	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	17	O Hipo	Golpea objetos, puertas. Parece que le gusta oír los golpes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	18	O Hipo	Le gusta ir a sitios ruidosos, oír la música muy alta, con auriculares, le atraen determinadas canciones, sonidos...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	19	O Hipo	Le gusta romper y rasgar el papel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	20	O Hipo	Realiza ruidos rítmicos a gran volumen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	21	O Hipo	Parece que no escucha cuando se le habla	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	22	T Hiper	No le gusta que le toquen (indicar parte del cuerpo). Se aparta de las personas, cosas de espera... Reacciona bruscamente al contacto físico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	23	T Hiper	Le angustia la ropa nueva. No soporta determinadas texturas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	24	T Hiper	No soporta caminar sobre determinadas texturas, arena, suelos rugosos...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	25	T Hiper	No le gusta la comida que tiene una textura o temperatura determinada (especificar)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	26	T Hiper	Le estresan las actividades de higiene, cortar las uñas, el pelo (con tijeras), los jabones...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	27	T Hiper	Reacciona excesivamente ante el frío, calor o dolor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
<input type="checkbox"/>	28	T Hipo	Le fascinan determinadas texturas al tacto (especificar)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

<input type="checkbox"/>	29	T Hipo	Escasa reacci3n al dolor y a la temperatura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	30	T Hipo	Necesita estar tocando algo o a alguien continuamente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	31	T Hipo	Le encanta ir descalzo en casa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	32	T/PR Hipo	Le gusta la presi3n, la ropa ajustada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	33	T/PR Hipo	Es propenso a autolesionarse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	34	T/PR Hipo	Abraza con fuerza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	35	T Hipo	Parece no sentir cuando le tocan si en ese momento est3 abstraído (mirando, escuchando algo...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	36	OLF Hiper	Evita los olores. Puede mostrar reacciones de agresividad ante determinados olores	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	37	OLF Hiper	Se huele a s3 mismo, huele a las personas, objetos... y rechaza lo que no le gusta por el olor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	38	OLF Hiper	Evita tomar ciertos alimentos por el olor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	39	OLF Hiper	No puede tolerar determinados olores (especificar: colonias...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	40	OLF Hipo	Parece incapaz de distinguir entre olores fuertes y suaves. Parece no notar el olor de las heces o la orina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	41	OLF Hipo	Siempre est3 queriendo oler las cosas y a las personas pero no parece rechazar nada ni a nadie por el olor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	42	OLF Hipo	Se golpea con frecuencia la nariz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	43	OLF Hipo	Busca olores fuertes (le gusta embadurnarse con excrementos...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	44	G Hiper	Vomita/tiene arcadas con facilidad ante determinados sabores	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	45	G Hiper	Come poco. Prueba los alimentos antes de comerlos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	46	G Hiper	Evita los alimentos especiados, salados, dulces...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	47	G Hiper	Reclama y ansa ciertos tipos de comida. Tiene un repertorio de comidas limitado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	48	G Hipo	Es incapaz de distinguir entre un sabor fuerte y uno suave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	49	G Hipo	Lame objetos y se los mete en la boca	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	50	G Hipo	Regurgita con facilidad	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	51	G Hipo	Parece que nunca tiene bastante con los condimentos y las especias	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	52	PR Hiper	Se altera (en mayor o menor medida) cuando toca o coge objetos vibrantes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	53	PR Hiper	No puede tolerar (o le molestan) determinados movimientos/posiciones corporales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	54	PR Hiper	Posturas corporales extrañas (coloca el cuerpo en posiciones raras) porque parece no tolerar las posturas habituales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	55	PR Hiper	Dice/parece sentir dolor al manipular objetos pequeños	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	56	PR Hipo	Tiene un bajo tono muscular	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	57	PR Hipo	No controla la posici3n de las diferentes partes de su cuerpo en el espacio. Choca contra los objetos o las personas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	58	PR Hipo	No es consciente de las sensaciones de su propio cuerpo (p. ej. no siente hambre, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	59	PR Hipo	Busca ponerse debajo de objetos pesados, notando la presi3n o peso de lo que le envuelve	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	60	PR Hipo	Parece cansado. Se apoya contra las personas, las paredes, los muebles	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	61	PR Hipo	Cuando se aburre adopta posturas extrañas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	62	VB Hiper	Se altera cuando nota p3rdida del equilibrio, no le gusta caminar por superficies desiguales...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	63	VB Hiper	Reacciona con miedo cuando tiene que realizar movimientos bruscos o r3pidos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	64	VB Hiper	Rechaza los columpios, las volteretas, los saltos...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	65	VB Hiper	Teme las alturas y las caídas. Se muestra cauteloso al subir escaleras	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	66	VB Hiper	Tiene dificultad para brincar, saltar, llevar un triciclo/bicicleta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	67	VB Hipo	Parece disfrutar de las caídas. Le gusta arriesgarse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	68	VB Hipo	Le gustan los juegos bruscos, las volteretas... gira, salta... cuando se aburre...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	69	VB Hipo	En vez de caminar siempre va corriendo o saltando	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	70	VB Hipo	Parece estar siempre en continuo movimiento. Se balancea constantemente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	71	VB Hipo	Le gusta poner la cabeza hacia abajo, que sus pies no toquen el suelo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>