

Evaluation of Auditory System Abnormalities in Autism Spectrum Disorder using Event Related Potentials (ERPs)

Dasar, Farzaneh ¹ / Ghoshuni, Majid ^{2*} / Sadegi Bajestani, Ghasem ³

¹ - M.Sc. Student, Department of Biomedical Engineering, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

² - Assistant Professor, Department of Biomedical Engineering, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

³ - Assistant Professor, Center for Computation Neuroscience Researchs, Department of Biomedical Engineering, Imam Reza International University, Mashhad, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/IJBME.2020.114368.1524

Received: 16 September 2019

Revised: 14 January 2020

Accepted: 13 March 2020

KEYWORDS

Autism Spectrum Disorder
Hearing Sensitivity
ERP
Mismatch Negativity

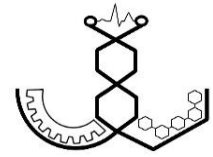
ABSTRACT

Autism spectrum disorder is a developmental disorder that involves disorders in social interaction and communication and repetitive or stereotypical behavior. In some children with autism, the sensitivity to acoustic stimuli is much higher than normal (hypersensitive) versus in some other children, this sensitivity is less than normal (hyposensitive). In this study a method for evaluation of auditory system of hypersensitive and hyposensitive autism children using event related potentials (ERPs) was presented. The EEG signal was recorded from 10 autism children (2 girls) with average age of 7.7 ± 2.31 years. In order to record ERPs, 2000 audio stimulation based on the MissMatch Negativity (MMN) Pattern was presented to participants. These stimulus include 1600 standard sounds with a frequency of 1000 Hz, deviant at 1300 Hz, and noise at frequencies of 1500-1000, 500 and 2000 Hz. In order to analyze ERP data, 18 time domain features have been extracted from the ERP components in all three types of stimulation (standard, deviation, noise). Based on the results, in the deviant stimuli, total positive area of the Pz channel in the hypersensitive group was significantly increased ($p=0.028$) compared to the hyposensitive group. Also, in the noise stimuli, total positive area in C4 and Pz channels has significantly increased ($p=0.028$, $p=0.009$) in the hyposensitive group compared to hypersensitive group. In conclusion, when hypersensitive children were exposed to deviant stimulus, neural activity was increased in parietal lobe, whereas in hyposensitive children neural activity increased in central and parietal lobe during noise stimulus. Therefore, this method can be useful in assessing children's autism spectrum in terms of hearing loss sensitivity.

*Corresponding Author

Address	Department of Biomedical Engineering, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran		
Postal Code	91735-413	Tel	+98-51-36629467
E-Mail	ghoshuni@mshdiau.ac.ir	Fax	+98-51-36629467





ارزیابی ناهنجاری سیستم شنیداری در کودکان مبتلا به اختلال طیف اوتیسم با استفاده از پتانسیل‌های وابسته به رویداد مغزی (ERPs)

داسار، فرزانه^۱ / قشونی، مجید^{۲*} / صادقی بجستانی، قاسم^۳

^۱ - دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

^۲ - استادیار، گروه مهندسی پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

^۳ - استادیار، گروه مهندسی پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب محاسباتی، دانشگاه بین‌المللی امام رضا (ع)، مشهد، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2020.114368.1524

پذیرش: ۲۳ اسفند ۱۳۹۸

بازنگری: ۲۴ دی ۱۳۹۸

ثبت در سامانه: ۲۵ شهریور ۱۳۹۸

چکیده

واژه‌های کلیدی

اوتیسم یک بیماری عصبی رشدی شامل اختلال در تعامل و ارتباطات اجتماعی و رفتار تکراری یا کلیشه‌ای است. در تعدادی از کودکان مبتلا به اوتیسم (تندکار) میزان حساسیت به تحریک‌های صوتی بسیار بیش‌تر از حد نرمال و در بعضی دیگر از این کودکان (کندکار) این حساسیت کم‌تر از حد نرمال است. هدف پژوهش حاضر ارائه‌ی راه‌کاری برای ارزیابی سیستم شنیداری کودکان تندکار و کندکار با استفاده از پتانسیل‌های وابسته به رویداد مغزی (ERPs) است. سیگنال مغزی از ۱۰ کودک مبتلا به اوتیسم (۲ دختر) با میانگین سنی ۷/۷ سال و انحراف استاندارد ۲/۳۱ سال اخذ شده است. به منظور ثبت ERP، ۲۰۰۰ تحریک شنیداری بر اساس الگوی منفی‌گرایی عدم انطباق (MMN) برای شرکت کنندگان پخش شده است. این تحریک‌ها شامل ۱۶۰۰ تحریک استاندارد با فرکانس ۱۰۰۰ هرتز، تحریک انحرافی با فرکانس ۱۳۰۰ هرتز و تحریک نویز با فرکانس‌های ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۱۵۰۰ و ۲۰۰۰ هرتز می‌باشد. به منظور تحلیل داده‌ها، ۱۸ ویژگی زمانی در هر سه نوع تحریک (استاندارد، انحرافی و نویز) از مولفه‌های ERP استخراج شده و در نهایت ویژگی‌های معنی‌دار برگزیده شده است. بر اساس نتایج حاصل از تحریک‌های انحرافی، افزایش معنی‌داری در مجموع ناحیه‌ی مثبت کانال Pz ($p=0/028$) در گروه تندکار نسبت به گروه کندکار مشاهده شده است. همچنین در تحریک‌های نویز، افزایش معنی‌داری در مجموع ناحیه‌ی مثبت کانال C4 ($p=0/028$) و مجموع ناحیه‌ی مثبت کانال Pz ($p=0/009$) در گروه کندکار نسبت به گروه تندکار مشاهده شده است. در نتیجه در کودکان مبتلا به اوتیسم تندکار، هنگام مواجهه با صداهای انحرافی، فعالیت نورونی در ناحیه‌ی آهیانه‌ای افزایش یافته، اما در کودکان مبتلا به اوتیسم کندکار، هنگام مواجهه با صداهای نویز، افزایش فعالیت نورونی در نواحی مرکزی و آهیانه‌ای رخ داده است. بنابراین روش ارائه شده در این مقاله در ارزیابی کودکان طیف اوتیسم از نظر میزان حساسیت به حس شنوایی سودمند است.

*نویسنده‌ی مسئول

گروه مهندسی پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

نشانی

تلفن ۹۸-۳۵-۳۶۶۲۹۴۶۷

۹۱۷۳۵-۴۱۳

کد پستی

دورنگار ۹۸-۳۵-۳۶۶۲۹۴۶۷

ghoshumi@mshdiau.ac.ir

پست الکترونیک



۱- مقدمه

اوتیسم برای اولین بار توسط لئو کانر روان‌پزشک آمریکایی در سال ۱۹۴۳ معرفی شد [۱]. اختلال طیف اوتیسم یک اختلال عصبی رشدی^۱ است که بسیاری از بخش‌های مغز را تحت تاثیر قرار داده و به طور کلی شامل اختلالات در تعامل و ارتباطات اجتماعی، رفتار تکراری یا کلیشه‌ای و اختلال در زبان می‌باشد، اما مکانیسم دقیق پیدایش آن هنوز ناشناخته است [۲]. علائم این اختلال تا پیش از سه سالگی بروز پیدا کرده و شیوع آن در پسران حدود چهار برابر بیش‌تر از دختران است. طبق آمار مرکز پیش‌گیری و کنترل بیماری‌های آمریکا^۲ شیوع این اختلال از یک در ۱۵۰ نفر در سال ۲۰۰۶ به یک در ۶۸ نفر در سال ۲۰۱۶ افزایش یافته است [۳].

پردازش سیگنال EEG^۳ یکی از رایج‌ترین روش‌های مورد استفاده برای بررسی تفاوت‌های عمل‌کردی مغز بیماران اوتیسم در مقایسه با افراد سالم است [۴-۱۲]. در تحقیقات متعددی نشان داده شده است که در کودکان اوتیسمی فعالیت باندهای دلتا، تتا و آلفا کاهش و فعالیت باندهای بتا و گاما افزایش معنی‌داری نسبت به کودکان سالم هم‌سن خود داشته است [۴-۸]. هم‌چنین در تحقیقات اخیر بر فعالیت زیاد باند گامای کودکان اوتیسمی در نواحی فرونتال، پریتال و تمپورال تاکید بیش‌تری شده است [۸]. به علاوه نتایج به دست آمده از چندین مطالعه نشان داده که دینامیک امواج مغزی در اختلال طیف اوتیسم در مقایسه با افراد سالم کاملاً متفاوت است [۹-۱۲]. به عنوان مثال در مطالعه‌ای که با استفاده از قطع پوانکاره روی سیگنال EEG انجام شده، نشان داده شده که دینامیک خلق اطلاعات در افراد اوتیسم و سالم متفاوت است [۹].

از طرفی مشکلات حسی از رایج‌ترین ویژگی‌های بالینی مشاهده شده در اختلال طیف اوتیسم است که بر تمام حواس (شنوایی، بصری، لامسه، چشایی و بویایی) تاثیر می‌گذارد [۱۳-۱۵]. مشاهدات بالینی نشان می‌دهد که شیوع مشکلات حسی در افراد مبتلا به اوتیسم در حدود ۳۰٪ تا ۱۰۰٪ است [۱۶]. پاسخ‌های رفتاری و فیزیولوژیکی به محرک‌های بصری و شنوایی در کودکان مبتلا به اوتیسم اغلب با کودکانی که به طور معمول رشد می‌کنند، متفاوت است [۱۷]. در واقع، پاسخ‌های غیرمعمول به محرک‌های حسی ممکن است اوتیسم را از سایر اختلالات رشدی متمایز کند [۱۸]. این افراد در پاسخ به محرک‌های شنوایی مانند سروصدا و حساسیت نسبت به

صداها، رفتارهای خاص، رفتارهای غیرمعمولی را نشان می‌دهند. از جمله این رفتارهای غیرمعمول می‌توان به قرار دادن دست روی گوش‌ها برای تضعیف صداها و یا تمایل دائم به تولید صداها خاص در محیط اشاره کرد. در حالی که دلیل ایجاد این رفتارها به خوبی مشخص نشده، اما این حالت‌ها ناشی از نقصان عمل‌کرد سیستم شنوایی نیست [۲]. به علاوه تحقیقات پیشین نشان داده است که افراد مبتلا به اوتیسم نه‌تنها موسیقی را به خوبی درک کرده بلکه تن و بلندی صدا را از هم‌سالان خود بهتر تشخیص می‌دهند. آن‌ها اغلب واکنش بسیار کم یا بسیار زیادی به صدا از خود نشان داده و پردازش شنوایی ضعیفی در مقایسه با پردازش بصری-فضایی^۴ دارند. با این حال، مکانیسم دقیق این پردازش شنوایی انحرافی در اوتیسم هنوز مشخص نشده است [۱۹]. مشکلات شنوایی در افراد مبتلا به اوتیسم می‌تواند شامل عدم واکنش به اسم خود، ناراحتی در برابر صدای زیاد یا آشفستگی به وسیله‌ی منبع سروصدا باشد [۲۰].

یک راه‌کار مناسب برای مطالعه‌ی پردازش شنیداری کودکان اوتیسم استفاده از پتانسیل‌های وابسته به رویداد^۵ (ERP) است [۲۱]. پتانسیل وابسته به رویداد به معنای ثبت و پردازش اطلاعات عصبی مغز در پاسخ به یک تحریک با رزولوشن زمانی میلی‌ثانیه است که می‌تواند با عملیاتی خاص مانند رمزگذاری حسی، پاسخ مهارکننده و به‌روزرسانی حافظه‌ی کاری مرتبط باشد. بنابراین از این روش به عنوان ابزاری غیرتهاجمی برای ارزیابی عمل‌کرد مغز بیماران مبتلا به اختلالات شناختی استفاده می‌شود. منفی‌گرایی عدم انطباق^۶ (MMN) یکی از مولفه‌های ERP است که از آن در اندازه‌گیری پاسخ کودکان اوتیسمی به محرک‌های صوتی استفاده شده است [۲۲]. این مولفه یک مولفه‌ی منفی است که ۱۰۰ تا ۲۵۰ میلی‌ثانیه پس از شروع تحریک ایجاد شده و پاسخ الکتریکی مغز به تغییر ناگهانی در تحریک سیستم شنوایی می‌باشد. با استفاده از این مولفه توانایی فرد برای تشخیص تغییرات الگوهای شنوایی با ارائه‌ی یک الگوی منظم (استاندارد) که به طور تصادفی با محرک‌های انحرافی قطع می‌شود، قابل اندازه‌گیری است. منفی‌گرایی عدم انطباق یکی از معدود روش‌های عصبی مصنوعی پردازش شنوایی است که به درجه‌ی بالایی از آموزش، توجه و یا مشارکت فعال شرکت‌کننده نیاز ندارد [۲۲]. این موضوع باعث شده است که مولفه‌ی MMN در مطالعه‌ی کودکان مبتلا به اوتیسم که ناتوانایی‌های کلامی و شناختی آن‌ها در طیف

^۱ Visual-Spatial^۵ Event Related Potentials^۶ Mismatch Negativity^۱ Neurodevelopmental^۲ Center for Disease Control and Prevention^۳ Electroencephalogram



پرداخته شده و هیچ مقایسه‌ای بین گروه‌های اوتیسمی بر اساس شدت اختلالات حسی با استفاده از مولفه‌های ERP انجام نشده است. از این رو در این پژوهش با انتخاب ویژگی‌های مناسب از مولفه‌ی MMN به بررسی اختلالات حس شنیداری دو زیرگروه کودکان اوتیسمی تندکار^۴ (با میزان حساسیت بسیار بالاتر از نرمال نسبت به تحریک‌های صوتی) و کندکار^۵ (با حساسیت شنیداری کم‌تر از نرمال) پرداخته شده است.

در ادامه، در بخش ۲ به فرایند انجام آزمایش، نحوه‌ی اجرای پروتکل ثبت MMN و استخراج ویژگی از داده‌ها، در بخش ۳ به ارائه‌ی ویژگی‌های معنی‌دار استخراج شده از مولفه‌ی MMN و در بخش ۴ به بحث و نتیجه‌گیری در مورد نتایج ERP-های متوسط‌گیری شده و ویژگی‌های منتخب مولفه‌ی MMN در دو گروه تندکار و کندکار کودکان اوتیسمی پرداخته شده است.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- مشخصات شرکت کنندگان

سیگنال مغزی از ۱۰ کودک اوتیسمی (۸ پسر و ۲ دختر / ۵ کندکار و ۵ تندکار) با میانگین سنی ۷/۷ و انحراف استاندارد ۲/۳۱ سال در مرکز اوتیسم آوا مشهد وابسته به اداره‌ی بهزیستی، اخذ شده است. لازم به ذکر است که تمام کودکان تحت آزمون شنوایی قرار گرفته و از نظر شنوایی سالم بوده‌اند.

۲-۲- فرایند انجام آزمایش

در ابتدا فرم ارزیابی اختلالات حس شنوایی سازمان بهزیستی کشور و فرم رضایت آگاهانه و آمادگی شرکت در طرح در اختیار والدین کودکان اوتیسمی قرار گرفته است. با توجه به پاسخ والدین به فرم ارزیابی و نیز تشخیص‌کاردرمان و گفتاردرمان مرکز، کودکان به دو دسته‌ی کندکار (با حساسیت بسیار کم‌تر از حد نرمال به تحریک‌های صوتی) و تندکار (با حساسیت بسیار بیش‌تر از حد نرمال) تقسیم شده‌اند. در فرم ارزیابی اختلالات حس شنوایی سوالاتی در مورد شکایت کودک از سروصداها، نامحسوس محیط مانند صدای نوشتن با مداد، ناتوانی حضور در محل‌های شلوغ، ناتوانی در تحمل صداها، معمول، ناتوانی در نشان دادن واکنش مناسب به صدا و یا تکلم دیگران، زمزمه کردن با خود، ساکت کردن دیگران، بلندتر از دیگران صحبت کردن در کلاس و یا مکان‌های عمومی و تمایل به شنیدن موسیقی با صدای بسیار بلند از والدین پرسیده شده است.

گسترده‌ای قرار دارد، برای محققان جذاب باشد [۱۳، ۲۱-۲۴]. در هنگام ثبت مولفه‌ی MMN شرکت‌کننده می‌تواند نقشی فعال یا غیرفعال داشته باشد [۲۵]. در نوع فعال، شخص باید به سرعت برای پاسخ به صدای فرکانس بالا یک دکمه را فشار داده و سایر محرک‌ها را نادیده بگیرد، اما در نوع غیرفعال، فرد باید تمام محرک‌ها را نادیده گرفته و به محرک‌ها توجه خاصی نداشته باشد. در نوع غیرفعال بهتر است که توجه فرد از طریق خواندن کتاب یا تماشای فیلم صامت، از صدا منحرف شود [۲۲].

در مطالعاتی که به مقایسه‌ی پاسخ MMN در افراد مبتلا به اوتیسم و افراد سالم پرداخته شده، دامنه‌ی MMN در کودکان مبتلا به اوتیسم کم‌تر از گروه سالم بوده است [۱۳، ۲۱، ۲۳، ۲۴]. در پژوهش ولسکمپ و هم‌کارانش (۲۰۱۷) [۱۳]، ۳۵ کودک مبتلا به اوتیسم (۱۱ اختلال اوتیستیک، ۷ سندروم آسپرگر^۱، ۱۷ اختلال نافذ رشد^۲) و ۴۰ کودک با رشد معمول^۳ (TD) در بازه‌ی سنی ۸-۱۲ سال شرکت کرده که در آن چهار نوع تحریک صوتی ارائه شده است. تحریک اول (۸۲٪ از کل تحریک‌ها) به صورت یک صدای استاندارد با فرکانس ۱۰۰۰ هرتز و شدت ۷۵ دسی‌بل به مدت ۵۰ میلی‌ثانیه و سه تحریک دیگر (تحریک‌های انحرافی هر کدام با احتمال ۰/۶) با فرکانس‌های ۱۲۰۰ هرتز به مدت ۵۰ میلی‌ثانیه، ۱۰۰۰ هرتز به مدت ۱۰۰ میلی‌ثانیه و ۱۲۰۰ هرتز به مدت ۱۰۰ میلی‌ثانیه ارائه شده و فاصله‌ی بین هر تحریک تا تحریک بعدی به طور تصادفی بین ۳۰۰ تا ۵۰۰ میلی‌ثانیه انتخاب شده است. نتایج این پژوهش نشان دهنده‌ی کاهش دامنه‌ی MMN در کودکان اوتیسمی در مقایسه با گروه سالم می‌باشد.

در یک پژوهش دیگر [۲۱] به ارزیابی بالینی حس شنوایی و ثبت مولفه‌های MMN و P3a در کانال Fz برای ۳۷ نوجوان و جوان اوتیسمی و ۳۵ فرد سالم پرداخته شده است. نتایج حاکی از آن است که شرکت‌کنندگان اوتیسمی در مقایسه با افراد سالم مشکلات بیش‌تری را در بخش حس شنوایی گزارش کرده و تاخیر بیش‌تر در مولفه‌ی P3a ظاهر شده است. یافته‌ها نشان داده است که اختلالات حسی در اوتیسم ممکن است به دوره‌ی نوجوانی و جوانی منتقل شود، بنابراین تاخیر مولفه‌ی P3a می‌تواند به عنوان یک شاخص عصب‌شناختی مناسب برای تشخیص اختلال حسی در اوتیسم در نظر گرفته شود.

در بررسی مطالعات پیشین مشاهده می‌شود که در ارزیابی‌های انجام شده صرفاً به مقایسه‌ی افراد اوتیسمی با افراد سالم

^۱ Typical Development

^۲ Hyper Sensitive

^۳ Hypo Sensitive

^۱ Asperger

^۲ Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified (PDD-NOS)

با ۴۵۰ میلی‌ثانیه می‌باشد. در این آزمایش برای اجرای پروتکل MMN از نرم‌افزار سای‌تسک^۵ استفاده شده است.

۲-۴- تحلیل داده‌ها

تحلیل داده‌ها شامل پیش‌پردازش، استخراج ERP، استخراج ویژگی‌ها و ارزیابی آن‌ها است. برای استخراج ویژگی سیگنال ERP، از حوزه‌ی زمان و برای ارزیابی ویژگی‌های استخراج شده از آزمون غیرپارامتری یو من‌ویتنی^۶ استفاده شده است.

۲-۵- پیش‌پردازش داده‌ها و استخراج ERP

در ابتدا برای استخراج ERP از روش متوسط‌گیری هم‌زمان^۷ استفاده شده است. به این صورت که از سیگنال مغزی هر فرد، ۱۰۰ میلی‌ثانیه قبل از شروع هر تحریک تا ۳۵۰ میلی‌ثانیه بعد از تحریک برای مجموع ۲۰۰۰ تحریک به تفکیک هر سه نوع تحریک استاندارد، انحرافی و نویز جدا شده است. سپس در صورت بیش‌تر بودن دامنه‌ی هر قطعه‌ی سیگنال از ۶۰ میکروولت به دلیل عواملی مانند آرتیفکت حرکتی یا چشمی، آن قطعه‌ی سیگنال از مجموع سیگنال‌ها حذف شده است. در نهایت از تمامی سیگنال‌های موجود در هر دسته، میانگین‌گیری شده است تا سیگنال متناظر با آن دسته از تحریک‌ها در کانال مورد نظر برای هر فرد استخراج شود.

۲-۶- ویژگی‌های زمانی

برای استخراج ویژگی‌های زمانی از ERP-های استخراج شده، از روش کالاتیزیس و هم‌کارانش برای مولفه‌ی P600، استفاده شده است [۲۷]. به این صورت که از سیگنال ERP مربوط به هر تحریک، در بازه‌ی زمانی ۱۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌ثانیه پس از تحریک، ۱۸ ویژگی استخراج شده که در ادامه به آن‌ها اشاره شده است. در روابط زیر $S(t)$ و $[t_{start} \ t_{stop}]$ به ترتیب بیان‌گر سیگنال ERP و بازه‌ی زمانی مناسب پس از شروع تحریک برای استخراج ویژگی می‌باشند.

۲-۶-۱- زمان نهفتگی سیگنال

زمان نهفتگی سیگنال^۸ (LAT) به صورت زیر تعریف شده که در آن $t_{s \ min}$ بیان‌گر لحظه‌ای که کم‌ترین دامنه‌ی سیگنال ظاهر می‌شود و s_{min} کم‌ترین مقدار دامنه‌ی سیگنال است.

$$t_{s \ min} = \{t | S(t) = s_m\} \quad (1)$$

از آن‌جا که آزمودنی‌ها در این مطالعه کودک‌کان اوتیسمی هستند و جلب توجه آن‌ها به صداهای پخش شده و درخواست برای فشردن کلید به محض شنیدن صدای استاندارد کار دشواری است، از نوع غیرفعال برای ثبت MMN استفاده شده است. به این صورت که شخص در حین پخش تحریک‌ها نیازی به توجه کردن به آن‌ها نداشته و از وی خواسته شده تا هم‌زمان با پخش صداها به مشاهده‌ی یک کارتون صامت روی صفحه‌ی نمایش تلفن همراه مشغول باشد. لازم به ذکر است که قبل از شروع ثبت، تلفن همراه در حالت پرواز قرار گرفته است. سیگنال EEG با نصب چهار الکتروود سطحی با روکش طلا از نواحی C3، C4، Pz و Fz مطابق سیستم بین‌المللی ۱۰-۲۰ ثبت شده و گوش چپ و راست به ترتیب به عنوان الکتروود مرجع و زمین در نظر گرفته شده است. برای نصب الکتروودها ابتدا سطح پوست با ژل نوپرپ^۱ تمیز شده و پس از آن الکتروودها با استفاده از چسب تن-۲۲۰ به سر متصل شده است.

برای ثبت سیگنال مغزی از دستگاه فلکس کامپ^۲ ۱۰-کاناله‌ی ساخت شرکت تات‌تکنولوژی^۴ کانادا استفاده شده است. برای حذف نویز و آرتیفکت‌ها، سیگنال مغزی توسط یک فیلتر پایین‌گذر ۶۴ هرتز و یک فیلتر بالاگذر ۰/۵ فیلتر شده و سپس نویز برق شهر با استفاده از یک فیلتر میان‌گذر ۵۰ هرتز حذف شده است. تمام کانال‌ها با فرکانس ۲۵۶ هرتز نمونه‌برداری شده و توسط یک A/D با رزولوشن ۱۴ بیت دیجیتال شده است. همچنین برای هم‌زمان‌سازی سیگنال‌های مغزی ثبت شده با تحریک‌های صوتی از دستگاه TT-AVsync استفاده شده است.

۲-۳- اجرای پروتکل MMN

جهت انتخاب پروتکل آزمایش از روش مورد استفاده توسط رافائل فری و هم‌کارانش (۲۰۰۳) بهره گرفته شده است [۲۶]. در مجموع برای هر شرکت‌کننده ۲۰۰۰ تحریک شنیداری از طریق بلندگویی در کنار وی پخش شده است. این تحریک‌ها شامل سه نوع استاندارد (فرکانس ۱۰۰۰ هرتز)، انحرافی (فرکانس ۱۳۰۰ هرتز) و نویز (به طور تصادفی دارای یکی از فرکانس‌های ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۱۵۰۰ و ۲۰۰۰ هرتز) بوده که تحریک استاندارد ۸۰٪ و تحریک‌های انحرافی و نویز هر یک ۱۰٪ از کل تحریک‌ها را شامل می‌شوند. ترتیب ارائه‌ی تحریک‌ها به طور تصادفی است. زمان پخش هر تحریک برابر با ۱۰۰ میلی‌ثانیه و فاصله‌ی بین هر تحریک تا تحریک بعدی برابر

^۵ Psytask

^۶ Mann-Whitney U

^۷ Synchronizing Averaging

^۸ Latency

^۱ Nuprep

^۲ Ten-20

^۳ Flexcomp

^۴ Thought Technology

۲-۶-۸- قدرمطلق ناحیه‌ی منفی

قدرمطلق ناحیه‌ی منفی^۷ (ANAR) به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$ANAR = |A_n| \quad (۸)$$

۲-۶-۹- مجموع ناحیه‌ی مثبت و منفی

مجموع ناحیه‌ی مثبت و منفی^۸ (TAR) به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$A_{pn} = A_p + A_n \quad (۹)$$

۲-۶-۱۰- قدرمطلق مجموع ناحیه‌ی مثبت و منفی

قدرمطلق مجموع ناحیه‌ی مثبت و منفی^۹ (ATAR) به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$ATAR = |A_{pn}| \quad (۱۰)$$

۲-۶-۱۱- مجموع قدرمطلق ناحیه‌ی مثبت و منفی

مجموع قدرمطلق ناحیه‌ی مثبت و منفی^{۱۰} (TAAR) به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$A_{p|n} = A_p + |A_n| \quad (۱۱)$$

۲-۶-۱۲- متوسط قدرمطلق شیب سیگنال

متوسط قدرمطلق شیب سیگنال^{۱۱} (AASS) به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$|\dot{S}| = \frac{1}{n} \sum_{t_{start}}^{t_{stop}-\tau} \frac{1}{\tau} |s(t+\tau) - s(t)| \quad (۱۲)$$

در این رابطه، τ فاصله‌ی نمونه‌برداری و n تعداد نمونه‌ها در بازه‌ی مورد نظر است.

۲-۶-۱۳- پیک تا پیک سیگنال

پیک تا پیک سیگنال^{۱۲} (PP) به صورت زیر تعریف می‌شود که در آن S_{min} و S_{max} به ترتیب کم‌ترین و بیش‌ترین مقدار دامنه‌ی سیگنال و $S_{max} = \max\{s(t)\}$ است.

$$PP = S_{max} - S_{min} \quad (۱۳)$$

۲-۶-۲- دامنه‌ی سیگنال

کم‌ترین مقدار دامنه‌ی سیگنال^۱ (AMP) به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$s_{min} = \min\{S(t)\} \quad (۲)$$

۲-۶-۳- نسبت زمان نهفتگی به دامنه‌ی سیگنال

نسبت زمان نهفتگی به دامنه‌ی سیگنال^۲ (LAR) به صورت زیر محاسبه می‌شود.

$$LAR = t_{s\ min}/s_{min} \quad (۳)$$

۲-۶-۴- قدرمطلق دامنه‌ی سیگنال

قدرمطلق دامنه‌ی سیگنال^۳ (AAMP) به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$AAMP = |s_{min}| \quad (۴)$$

۲-۶-۵- قدرمطلق نسبت زمان نهفتگی به دامنه‌ی سیگنال

قدرمطلق نسبت زمان نهفتگی به دامنه‌ی سیگنال^۴ (ALAR) به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$ALAR = |t_{s\ min}/s_{min}| \quad (۵)$$

۲-۶-۶- ناحیه‌ی مثبت

ناحیه‌ی مثبت^۵ (PAR) به معنای مجموع مقادیر مثبت سیگنال بوده و به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$A_p = \sum_{t_{start}}^{t_{stop}} 0.5(s(t) + |s(t)|) \quad (۶)$$

۲-۶-۷- ناحیه‌ی منفی

ناحیه‌ی منفی^۶ (NAR) به معنای مجموع مقادیر منفی سیگنال بوده و به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$A_n = \sum_{t_{start}}^{t_{stop}} 0.5(s(t) - |s(t)|) \quad (۷)$$

^۷ Absolute Negative Area

^۸ Total Area

^۹ Absolute Total Area

^{۱۰} Total Absolute Area

^{۱۱} Average Absolute Signal Slope

^{۱۲} Peak to Peak

^۱ Amplitude

^۲ Latency to Amplitude Ratio

^۳ Absolute Amplitude

^۴ Absolute Latency to Amplitude Ratio

^۵ Positive Area

^۶ Negative Area

۷-۲- ارزیابی ویژگی‌ها

در این پژوهش برای ارزیابی ویژگی‌ها از آزمون یو من ویتنی بین دو گروه تندکار و کندکار استفاده شده است. به این صورت که پس از استخراج ۱۸ ویژگی زمانی از هر کانال و برای هر سه نوع تحریک، میزان معنی‌داری هر ویژگی بین کودکان دو گروه تندکار و کندکار مورد بررسی قرار گرفته و ویژگی‌های دارای اختلاف معنی‌دار بین دو گروه، به عنوان ویژگی‌های منتخب معرفی شده است.

۳- یافته‌ها**۱-۳- نتایج حاصل از ERP-های متوسط‌گیری شده**

سیگنال‌های ERP متوسط‌گیری شده^۶ برای تمام شرکت کنندگان به تفکیک دو گروه تندکار (۵ نفر) و کندکار (۵ نفر) برای هر سه حالت تحریک (استاندارد، انحرافی و نویز) و در هر چهار کانال ثبت (C3، C4، Pz و Fz) در شکل (۱) نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، در گروه کندکار مولفه‌ی P100 (اولین مولفه با دامنه‌ی مثبت پس از شروع تحریک) به خوبی توانسته است بین سه نوع تحریک استاندارد، انحرافی و نویز تمایز ایجاد کند به طوری که دامنه‌ی مولفه‌ی P100 در تحریک نویز از همه بیشتر و در تحریک انحرافی از همه کمتر است. در حالی که در گروه تندکار چنین تفکیکی (به جز کانال Fz) به وضوح مشاهده نمی‌شود.

هم‌چنین در تحریک نویز، مولفه‌ی MMN (مولفه‌ای با دامنه‌ی منفی که پس از P100 رخ داده و بعضاً تا زمان ۳۰۰ میلی‌ثانیه پس از تحریک نیز ادامه دارد) برای تمام کانال‌ها و برای هر دو گروه نسبت به تحریک‌های استاندارد و انحرافی دامنه‌ی کم‌تری داشته است. البته این کاهش دامنه در نواحی مرکزی (کانال‌های C3 و C4) محسوس‌تر است.

۲-۳- نتایج ویژگی‌های منتخب بین دو گروه تندکار**و کندکار کودکان اوتیسمی**

با توجه به نتایج، هیچ‌یک از ویژگی‌های زمانی استخراج شده از ERP-های تحریک استاندارد در چهار کانال ثبت، بین افراد گروه تندکار و کندکار اختلاف معنی‌داری نشان نمی‌دهند. از طرفی مطابق شکل (۲)، در ERP-های مربوط به تحریک انحرافی، مجموع ناحیه‌ی مثبت کانال Pz در گروه تندکار نسبت به گروه کندکار افزایش یافته است ($p=0/028$).

۱۴-۶-۲- پنجره‌ی زمانی پیک تا پیک

پنجره‌ی زمانی پیک تا پیک^۱ (PPT) به صورت زیر تعریف شده که در آن $t_{s \max}$ و $t_{s \min}$ و به ترتیب بیان‌گر لحظه‌هایی هستند که کم‌ترین و بیش‌ترین دامنه‌ی سیگنال ظاهر می‌شود.

$$t_{pp} = t_{s \max} - t_{s \min} \quad (14)$$

۱۵-۶-۲- شیب پیک تا پیک

شیب پیک تا پیک^۲ (PPS) به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$S_{pp} = \frac{pp}{t_{pp}} \quad (15)$$

۱۶-۶-۲- محل عبور صفر

محل عبور صفر^۳ (ZC) به صورت زیر تعریف می‌شود. تعداد دفعاتی که در پنجره‌ی زمانی پیک تا پیک مقدار $s(t)$ برابر با صفر می‌شود به طوری که $\delta_s=1$ ، در غیر این صورت مقدار δ_s برابر با صفر می‌شود.

$$n_{zc} = \sum_{t=t_{s \min}}^{t_{s \max}} \delta_s \quad (16)$$

۱۷-۶-۲- چگالی عبور صفر

چگالی عبور صفر^۴ (ZCD) به معنی عبور صفر در واحد زمان در پنجره‌ی زمانی پیک تا پیک بوده و به فرم زیر تعریف می‌شود.

$$d_{zc} = \frac{n_{zc}}{t_{pp}} \quad (17)$$

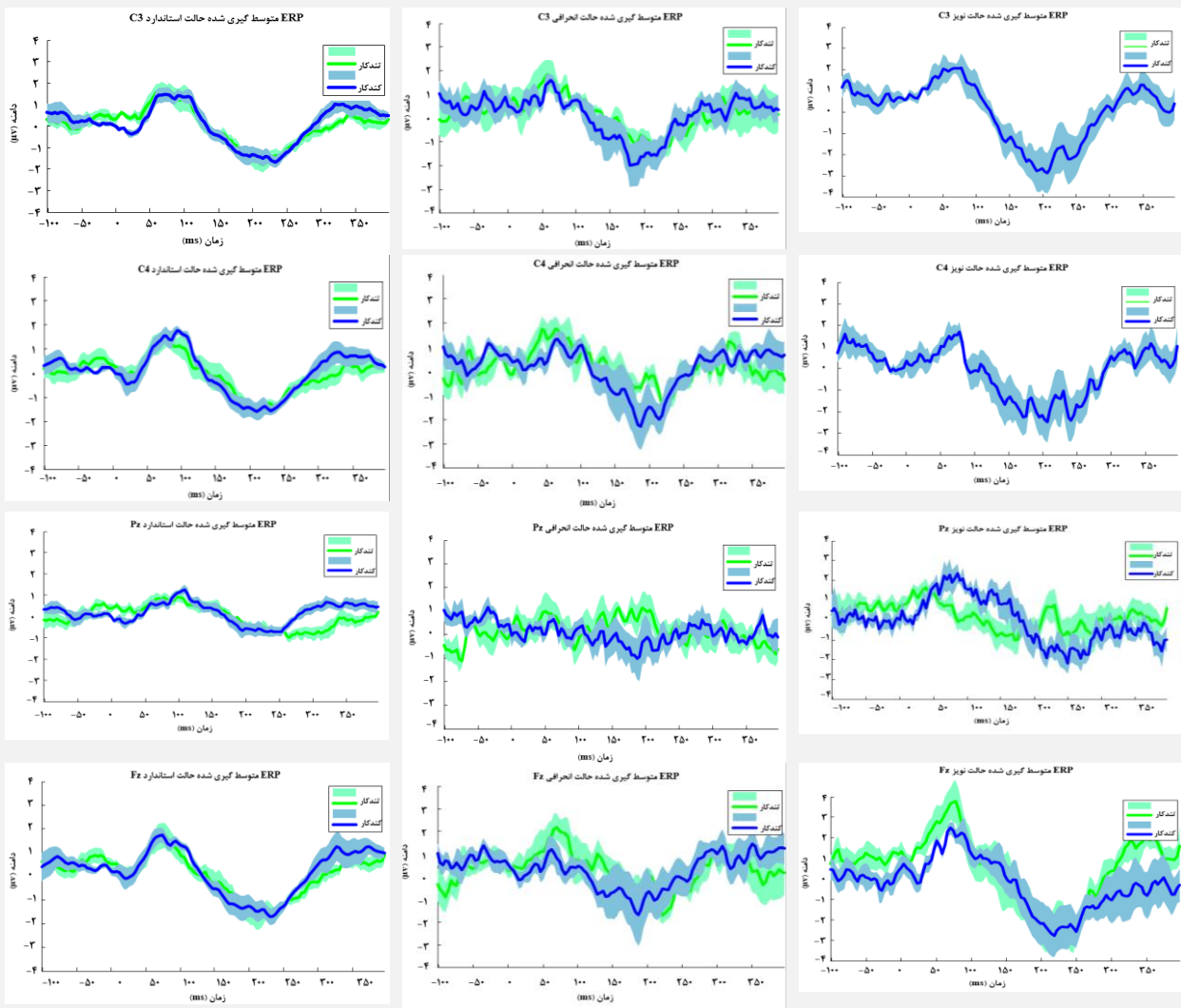
۱۸-۶-۲- تغییرات علامت شیب

تغییرات علامت شیب^۵ (SSA) به معنای تعداد دفعات تغییر علامت شیب در دو نقطه‌ی مجاور در سیگنال ERP بوده و به صورت زیر تعریف می‌شود.

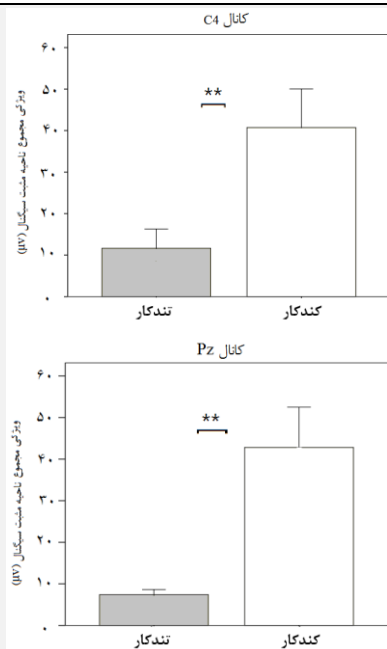
$$n_{sa} = \sum_{t=t_{start}-\tau}^{t_{stop}-\tau} \left| \frac{s(t-\tau) - s(t)}{|s(t-\tau)| - s(t)} + \frac{s(t+\tau) - s(t)}{|s(t+\tau) - s(t)|} \right| \quad (18)$$

از آن‌جا که مولفه‌ی MMN دارای قله‌ی منفی در بازه‌ی مورد ارزیابی است، در ویژگی‌های ۱ تا ۵ از مینیمم به جای ماکسیمم سیگنال ERP در مقایسه با مرجع [۳۳] استفاده شده است.

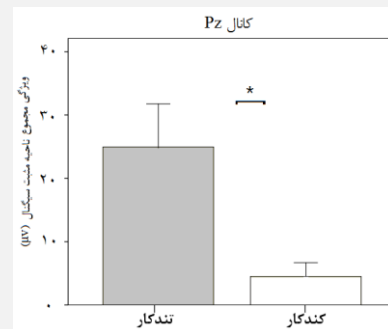
^۱ Zero Crossing Density^۲ Slope Sign Alterations^۳ Grand average ERP^۱ Peak to Peak Time Window^۲ Peak to Peak Slope^۳ Zero Crossings



شکل (۱) - ERP متوسط‌گیری شده مربوط به افراد گروه تندکار و گروه کندکار در هر سه حالت استاندارد، انحرافی و نویز



شکل (۲) - میانگین و خطای استاندارد ویژگی‌های معنی‌دار استخراج شده از ERP-های تحریک‌های نویز، دوستاره: معنی‌دار بودن در سطح $p < 0.01$ و نوار خطا: خطای استاندارد



شکل (۳) - میانگین و خطای استاندارد ویژگی معنی‌دار استخراج شده از ERP-های مربوط به تحریک‌های انحرافی، ستاره بیان‌گر معنی‌دار بودن در سطح $p < 0.05$ و نوار خطا بیان‌گر خطای استاندارد است

علاوه بر این در شکل (۳) مشاهده می‌شود که ویژگی مجموع ناحیه‌ی مثبت کانال‌های C4 و Pz در گروه کندکار نسبت به گروه تندکار به طور معنی‌داری افزایش یافته است ($p = 0.028$ و $p = 0.009$).

۴- نتیجه‌گیری

۴-۱- ارزیابی مولفه‌های ERP-های متوسط‌گیری شده

همان‌طور که در بخش نتایج ERP-های متوسط‌گیری شده بیان شد، مولفه‌ی MMN تحریک‌نویز در تمام کانال‌ها و به خصوص در ناحیه‌ی مرکزی (کانال‌های C3 و C4) نسبت به تحریک‌های استاندارد و انحرافی دامنه‌ی کم‌تری داشته است. به علاوه در شکل (۱) مشاهده می‌شود که در گروه کندکار مولفه‌ی P100 به خوبی توانسته است بین سه نوع تحریک استاندارد، انحرافی و نویز تمایز ایجاد کند که این تمایز در ناحیه‌ی آهیانه^۱ (کانال Pz) از همه بیش‌تر است. در حالی که در گروه تندکار چنین تفکیکی به وضوح مشاهده نمی‌شود.

۴-۲- ارزیابی ویژگی‌های منتخب بین دو گروه تندکار و کندکار کودکان اوتیسمی

همان‌طور که در شکل (۲) مشاهده می‌شود، ویژگی مجموع ناحیه‌ی مثبت سیگنال در کانال Pz افراد گروه تندکار نسبت به گروه کندکار در تحریک‌های انحرافی به طور معنی‌داری افزایش یافته است. از آن‌جا که این ویژگی مفهوم انرژی سیگنال را به همراه دارد، افزایش آن به معنی افزایش فعالیت نورونی در ناحیه‌ی آهیانه‌ای افراد تندکار در مقایسه با افراد کندکار در هنگام مواجهه با صداهای انحرافی می‌باشد.

از طرفی در شکل (۳) ویژگی مجموع ناحیه‌ی مثبت افراد گروه کندکار کانال‌های Pz و C4 در تحریک‌نویز نسبت به گروه تندکار افزایش یافته است. بنابراین مغز افراد گروه کندکار در مواجهه با تحریک‌های نویز، در نواحی مرکزی راست و آهیانه‌ای نسبت به افراد تندکار فعالیت بیش‌تری از خود نشان داده است.

۵- جمع‌بندی و پیشنهادات

در پژوهش حاضر دو گروه کودک اوتیسمی با میزان حساسیت بسیار بالا (تندکار) و حساسیت بسیار پایین (کندکار) به تحریک‌های صوتی، شرکت داشته‌اند. طبق نتایج به دست آمده مشخص شده است که افراد گروه تندکار به تحریک‌های انحرافی به خوبی پاسخ داده و می‌توانند این تحریک‌ها را به خوبی شناسایی کنند، در حالی که افراد گروه کندکار به تحریک‌های نویز به خوبی پاسخ می‌دهند. بنابراین با تکیه بر پژوهش ولاسکمپ و هم‌کارانش [۱۹] مبنی بر تمایل رفتار غیرمعمول افراد اوتیسمی به تحریک‌های شنیداری (نویز و یا حساسیت به

صداهای مشخص) نسبت به افراد سالم، در تحقیق حاضر نشان داده شده است که با تقسیم کودکان اوتیسمی به دو گروه تندکار و کندکار می‌توان با استفاده از ویژگی‌های مستخرج از ERP بین این دو گروه تمایز خوبی از نظر پاسخ به تحریک‌های صوتی ایجاد کرد. از طرفی در تحقیقات پیشین [۲۴] مطرح شده است که پاسخ‌های غیرمعمول به محرک‌های حسی در کودکان، می‌تواند اوتیسم را از سایر اختلالات رشدی متمایز کند. البته با توجه به نتایج به دست آمده در تحقیق حاضر نشان داده شده است که علاوه بر تفکیک کودکان اوتیسمی از سایر اختلالات رشدی، با اعمال تحریک‌های مختلف شنیداری به کودکان اوتیسمی می‌توان این افراد را به زیرگروه‌های تندکار و کندکار نیز تقسیم کرد.

هم‌چنین با استفاده از روش مطرح شده در این تحقیق، میزان بهبودی کودکان اوتیسمی در فرایند درمان و یا شدت حساسیت افراد به تحریک‌های صوتی به صورت یک طیف پیوسته قابل ارزیابی خواهد بود.

۶- سپاس‌گزاری

از خانم مهدیه نادران بابت همکاری در ثبت EEG از کودکان اوتیسمی و از خانم‌ها نجفیان و عابدی در مرکز اوتیسم آوا مشهد بابت همکاری در انتخاب کودکان اوتیسمی تشکر و قدردانی می‌شود.

۷- مراجع

- [1] L.Kanner, 1943 "Autistic Disturbances of Affective Contact," *Nerv. Child*, vol.2, pp.217-307.
- [2] E. J. Marco, L. B. N. Hinkley, S. S. Hill, and S. S. Nagarajan, 2011 "Sensory Processing in Autism: A Review of Neurophysiologic Findings," vol. 69, no. 5, pp. 48-54.
- [3] <https://www.autismspeaks.org/science-news/cdc-increases-estimate-autisms-prevalence-15-percent-1-59-children>
- [4] J. Strzelecka, "Electroencephalographic studies in children with autism spectrum disorders," *Res. Autism Spectr. Disord*, vol. 8, no. 3, pp. 317-323, 2014.
- [5] Cantor, D. S., & Chabot, R. "QEEG studies in the assessment and treatment of childhood disorders". *Clinical EEG and Neuroscience*, 40(2), 113-121, 2009.
- [6] Cantor, D. S., Thatcher, R. W., Hrybyk, M., & Kaye, H. "Computerized EEG analyses of autistic children" *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 16(2), 169-187, 1986.

^۱ Parietal

- [18] Coleman, M., & Gillberg, C, The autisms (4th New York: Oxford University Press, 2012.
- [19] D. Aa, K. Wa, and A. Mk, "Auditory Manifestations and Intervention in Children with Autism Spectrum Disorders," vol. 1, no. 1, 2015.
- [20] C. R. Stewart, S. S. Sanchez, E. L. Grenesko, C. M. Brown, C. P. Chen, and B. Keehn. "Sensory Symptoms and Processing of Nonverbal Auditory and Visual Stimuli in Children with Autism Spectrum Disorder," 2015.
- [21] Y. L. Chien, M. Hsien, H. Susan, and S. Fen, "Mismatch Negativity and P3a in Adolescents and Young Adults with Autism Spectrum Disorders: Behavioral Correlates and Clinical Implications," *J. Autism Dev. Disord.*, vol. 0, no. 0, p. 0, 2017.
- [22] S. Schwartz, B. Shinn-cunningham, and H. Tager-flusberg, "Neuroscience and Biobehavioral Reviews Meta-analysis and systematic review of the literature
- [23] J. Matsuzaki, K. Kagitani-shimono, H. Sugata, and R. Hanaie, "Delayed Mismatch Field Latencies in Autism Spectrum Disorder with Abnormal Auditory Sensitivity: A Magnetoencephalographic Study," vol. 11, no. September, pp. 1–11, 2017.
- [24] M. A. Dunn, Æ. H. Gomes, and Æ. J. Gravel, "Mismatch Negativity in Children with Autism and Typical Development," pp. 52–71, 2008
- [25] Waveforms from Näätänen, R., & Kreegipuu, K., "The mismatch negativity (MMN)". In S. J. Luck & E. S. Kappenman (Eds.), *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components* New York: Oxford University Press. © Oxford University Press. (pp. 143-157). 2012.
- [26] R. Ferri, M. Elia, N. Agarwal, B. Lanuzza, S. A. Musumeci, and G. Pennisi, "The mismatch negativity and the P3a components of the auditory event-related potentials in autistic low-functioning subjects," vol. 114, pp. 1671–1680, 2003.
- [27] Kalatzis I., Piliouras N., Ventouras E., Papageorgiou C.C., Rabavilas A.D. and Cavouras D, "Design and implementation of an SVM-based computer classification system for discriminating depressive patients from healthy controls using the P600 component of ERP signals", *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Vol. 75, pp 11-22, 2004.
- [7] H. Elhabashy, O. Raafat, H. Raafat, and K. Abdullah, "Quantitative EEG in autistic children," pp. 176–182, 2015.
- [8] O. Gurau, W.J. Bosl and C.R. Newton, "How Useful is electroencephalography in the Diagnosis of Autism Spectrum Disorders and the Delineation of Subtypes: A Systematic Review", *Frontiers in Psychiatry*, 8:1-14, 2017.
- [9] Bajestani, G.S, Hashemi Golpayegani, M., Sheikhani, A. and Ashrafzadeh, F. "Poincaré section analysis of the electroencephalogram in autism spectrum disorder using complement plots", *Kybernetes*, Vol. 46 No. 2, pp. 364-382, 2017.
- [10] Bajestani, G.S., Sheikhani, A., Golpayegani, M.R.H., Ashrafzadehi, F. and Hebrani, P., 2016. Cybernetic approach in identification of brain pattern variations in autism spectrum disorder. *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*, 28(01), p.1650006.
- [11] Sadeghi Bajestani, Ali Sheykhan, Seyed Mohammad Reza Hashemi, Farah Ashrafzadeh, Paria Hebrani, (2015). Extraction of dynamic variations in electroencephalogram signal pattern of autistic children using Poincare section, *Journal of Control*, 9(3), 19-36. magiran.com/p1577053
- [12] Bajestani, G.S., Sheikhani, A., Golpayegani, M.R.H., Ashrafzadeh, F. and Hebrani, P., 2016. A Hierarchical Model for Autism Spectrum Disorder (HMASD). *Razavi International Journal of Medicine*, 4(3).
- [13] Vlaskamp, C. et al. "Auditory Processing in Autism Spectrum Disorder: Mismatch Negativity Deficits", pp. 1–9, 2017.
- [14] Kern, J. K., Trivedi, M. H., Grannemann, B. D., Garver, C. R., Johnson, D. G., Andrews, A. A., et al. "Sensory correlations in autism. *Autism: The International Journal of Research and Practice*", 11(2), 123–134, 2007.
- [15] Marco, E. J., Hinkley, L. B., Hill, S. S., & Nagarajan, S. S. "Sensory processing in autism: A review of neurophysiologic findings". *Pediatric Research*, 69(5 Pt 2), 48R–54, 2011.
- [16] Dawson, G., & Watling, R. "Interventions to facilitate auditory, visual, and motor integration in autism: A review of the evidence". *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(5), 415-421, 2000.
- [17] Iarocci, G., & McDonald, J. "Sensory integration and the perceptual experience of persons with autism". *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(1), 77–90, 2006.