孤独症儿童脑电与眼动追踪研究

韩俊霞¹, 康健楠², 欧阳高翔¹, 佟祯², 丁萌³, 张丹², 李小俚^{1*}

1. 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875;

2. 燕山大学电气工程学院, 秦皇岛 066004;

3. 河北大学电子信息工程学院, 保定 071000

* 联系人, E-mail: xiaoli@bnu.edu.cn

2017-12-12 收稿, 2018-01-31 修回, 2018-02-01 接受, 2018-05-09 网络版发表

国家重点研发计划重点专项(2016YFC1306203)、国家自然科学基金(61761166003)和爱佑慈善基金资助

摘要 孤独症谱系障碍(ASD)是一种复杂脑发育障碍, 儿童时期是孤独症问题行为诊断和干预的关键时间窗。本研究基于脑电和眼动追踪来探索孤独症儿童和正常儿童的发展规律。实验1为脑电发展研究, 共招募351名年龄范围为3~9岁的儿童(孤独症组: 80名, 健康对照组: 271名), 记录静息态脑电, 通过Pwelch方法对儿童脑电进行相对功率谱分析, 并建立线性模型探索年龄和诊断组别主效应。结果发现, 随着年龄的增长, 孤独症儿童慢波波段相对功率谱的发展趋势和正常组具有相似的下降趋势, 但是在alpha波段, 孤独症儿童的发展趋势与正常儿童存在着显著偏差。实验2为眼动注视模式研究, 共招募了293儿童(孤独症组: 104名, 健康对照组: 189名), 以一岁作为间隔对孤独症儿童兴趣区域注视时间统计分析, 发现孤独症儿童注视共同注意缺失, 而更多注意视频材料中的背景和身体部分。经研究表明, 脑电神经振荡活动和眼动注意特征可用于儿童发展的客观发育评价, 并能揭示脑电特征和注视行为模式随年龄变化的规律, 有助于孤独症儿童的早期识别。

关键词 孤独症, 脑发育, 脑电图, 相对功率, 眼动追踪, 共同注意

孤独症(autism spectrum disorder, ASD)是一种神经发育障碍, 其核心临床症状包括社会交往障碍、言语沟通障碍、兴趣狭窄和刻板的重复行为^[1]。据流行病学统计指出, 当前世界孤独症发病率呈现指数增长, 美国疾病控制中心2014年报告指出, 在美国孤独症的发病率达到2.24%(1/45)^[2]。目前关于孤独症的病因机制尚不明确, 孤独症诱发的危险因素主要包括遗传、感染与免疫、孕期理化因子刺激等。孤独症的发生通常被认为并不是单一危险因素引起, 在大多数的病例中基因和环境的交互作用可能导致孤独症。

神经振荡活动是由大规模的神经元振荡同步形成, 可以利用头皮电极非侵入地测量大脑的神经生理振荡活动^[3], 具有较高的时间精度, 可检测到毫秒级

的电位变化。自发脑电是指在没有外界特定的刺激情况下, 大脑皮层自发产生的节律性电位变化, 自发脑电不仅可以反映大脑的状态, 并且可以揭示正常大脑和疾病性大脑差异, 以及描述大脑在整个生命周期的发展变化。自发脑电活动频谱分析中, 所有频段的功率谱随着年龄的发展呈现降低的趋势, 在慢波节律尤为突出(delta和theta频段)^[4,5]。为了消除个体差异对功率谱密度的影响, 通常采用相对功率谱分析。在脑发育的研究中, 一般认为在快波频段(alpha, beta和gamma)相对功率会随年龄增长大脑的成熟而升高, 慢波频段(delta和theta)随着脑发育成熟进程而降低^[6]。为了探索皮层电活动的神经生理机制, Whitford等人^[7]在同一批被试同时记录了自发脑电图(electroence-

引用格式: 韩俊霞, 康健楠, 欧阳高翔, 等. 孤独症儿童脑电与眼动追踪研究. 科学通报, 2018, 63: 1464–1473

Han J X, Kang J N, Ouyang G X, et al. A study of EEG and eye tracking in children with autism (in Chinese). Chin Sci Bull, 2018, 63: 1464–1473, doi: 10.1360/N972017-01305

phalography, EEG) 和结构性磁共振成像 (structural magnetic resonance imaging, sMRI), 被试年龄跨度为 10~30 岁, 结果发现随年龄变化, 慢波脑电功率和皮层灰质密度下降的曲线近似平行. 随着脑发育的进程突触不断修剪^[8]进而神经纤维网减少, 这种脑发育的神经生理机制导致脑电中慢波活动的减少.

大量的研究证明, 孤独症患者的神经振荡活动存在明显的差异^[9]. 许多研究致力寻找识别孤独症的神经生理标志物^[10-13], 从而更进一步了解孤独症的神经基础, 常用的方法如功率谱分析^[14,15]和功能连接^[16,17]. 在孤独症的功率谱分析中, 相对于正常儿童孤独症脑电功率普遍呈现出慢波频段(delta, theta)和高频(beta, gamma)功率过大, 而alpha频段功率降低的特点^[9]. 这种模式表明孤独症患者的电生理特点是呈“U”型剖面, 在脑电频率的两端异常增强, 在中间频段异常减少. 在delta频段孤独症组绝对功率和相对功率均存在着过量的现象, 并且涉及脑区主要包括右颞叶、前额叶、顶叶^[18], 表明孤独症的功率谱存在着广泛分布的异常^[19]. 孤独症“U”型轮廓脑电特征可能由于γ-氨基丁酸(GABA)抑制环路异常引起大脑的功能和发育异常^[20].

以上是基于神经电生理的角度对孤独症儿童的异常进行解读, 而从行为上解读孤独症的社会交往缺陷也是非常有意义的研究. 社会交往和互动障碍被定义为孤独症的核心障碍之一, 许多研究认为孤独症人群对社会刺激的注意行为存在缺陷, 主要表现在对眼睛注视的定向注意和共同注意受损^[21]. 眼动追踪技术具有较高的空间分辨率和时间分辨率, 可以准确实时记录注视时间和和注视方向, 能够为了解大脑对视觉环境加工方式提供非常有价值的信息, 在研究孤独症中视觉社会注意具有一定的优势^[22]. 在孤独症眼动追踪的研究中, 多种的实验刺激范式应用在孤独症社会注意异常的研究中, 发现在从6月龄开始, 孤独症就已经开始表现出对眼睛^[23]和社交场景^[24]注意的降低, 并且在学龄前儿童和稍长年龄的眼动追踪研究中, 发现当有竞争刺激物出现时, 孤独症组容易转移注意力, 在社会性刺激的注视时间减少^[25]. 在 Shultz 等人^[26]和 von Hofsten 等人^[27]的研究中, 观看两位女性交谈或孩子互动的任务视频时, 孤独症组相对于正常组更少关注脸部以及对游戏互动关注降低. 结合以前的研究, 孤独症儿童的注视模式异常可能可以作为孤独症的客观指标.

目前国内尚缺乏一套较大样本数据, 对随年龄变化的孤独症儿童脑电特征的发展和眼动注视特征进行进一步探讨分析, 尤其是儿童时期, 这一阶段通常被认为是认知发展、大脑等方面快速发展的关键阶段. 本研究旨在探讨神经振荡活动和眼动注视模式的发展模式, 揭示脑电特征发展和注视行为模式随年龄变化的规律, 寻找能够早期识别孤独症发育异常的电生理和眼动注意行为指标. 为此进行两个实验: 在实验1中, 招募351名年龄范围3~9岁的儿童(孤独症: 80名; 健康对照组: 271名), 收集和记录两组儿童的静息态脑电数据, 并对其进行功率谱的统计分析, 探讨孤独症组和正常组的相对功率在不同频段随年龄的变化特征; 在实验2, 共招募了293名儿童(孤独症组: 104名; 健康对照组: 189名), 记录儿童注视动态社交视频的眼动注视数据, 探讨不同年龄段对在社交场景中不同的兴趣区域的注视特点.

1 研究1: 孤独症儿童静息态脑电功率谱的发展

1.1 材料与方法

(i) 被试. 本研究经北京师范大学伦理委员会批准, 且由被试监护人知情同意. 在本项研究中, 共招募了351儿童参与数据采集. 被试分为孤独症组和健康对照组. 其中, 孤独症组80名(年龄范围: 3~9岁, 年龄: 5.69 ± 2.13 岁), 健康对照组271名(年龄范围: 3~9岁, 年龄: 6.62 ± 2.05 岁). 孤独症组纳入标准: 孤独症符合DSM-IV相关诊断标准^[28]. 儿童家长均知情同意, 并且配合提供相关临床资料和填写相关行为量表问卷. 孤独症组排除Rett氏综合征、发育迟缓等其他精神发育疾病. 同期从北京市某幼儿园和小学的学生中选取与孤独症儿童年龄、性别匹配的健康儿童作为对照组. 入组标准: 儿童和儿童监护人知情同意, 并排除神经和精神发育障碍疾病, 无孤独症相关家族遗传史. 两组在年龄、性别无统计学差异.

(ii) 研究手段. (1) EEG脑神经电活动评估. 采用128通道EGI HydroCel Geodesic System (Eugen, OR, 美国)采集儿童静息态脑电. 保证数据采集时间在5~10 min时长, 脑电信号采集时, 儿童坐在舒适的椅子上保持安静、睁眼状态. 阻抗控制在50 kΩ以下. 采样频率为1000 Hz, 所有的电极在记录时在线参考电极为Cz.

1.2 数据分析

对采集到的EEG数据进行离线预处理, 首先进行带通为0.5~45 Hz的滤波处理, 为确保静息态数据质量, 将EEG数据分成4 s一段. 选择伪迹检测算法^[29], 去除包括眼动、眨眼、工频(50 Hz)、呼吸、肌电和异常值的数据段, 并且把超过50 k Ω 的电极和整个记录过程中阈值超过200 μ V的电极标记为坏通道进行插值处理, 对筛选好的数据段重参考为左右乳突平均参考, 根据10-10标准选择62个通道就行后续脑电分析.

本研究通过pwelch方法对每个脑电信号通道的数据进行功率谱分析. 在计算功率谱的过程中, 采用4 s的Hanning窗, 重叠窗长为50%, 频率分辨率能够达到0.25 Hz. 本研究采用相对功率谱密度以消除在功率谱分析过程中的个体差异.

$$R_f = P_f / \sum_{f=0.5}^{45} P_f, f = 1, 1.25, 1.5, 1.75, \dots, 45 \text{ Hz}, \quad (1)$$

其中 R_f 和 P_f 分别为每个频率绝对功率和相对功率.

1.3 统计分析

为了测试在脑电相对功率谱上的年龄和孤独症疾病的综合效应, 建立一般线性模型(generalized

linear model, GLM), 考察相对功率谱随年龄的变化曲线.

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \times \text{age} + \beta_2 \times \text{diagnosis} + \beta_3 \times \text{gender}, \quad (2)$$

其中, 性别和疾病诊断类型为协变量. 之后进一步考察每个通道的相对功率谱随年龄的变化曲线, 显著性水平为 $P < 0.05$.

1.4 研究1结果

如图1所示, 得到孤独症儿童和正常儿童分别以每一岁年龄为间隔, 在不同的年龄段的中央区 and 枕区的相对功率谱密度频率分辨率为0.25 Hz的功率谱发展示意图. 本研究采用delta (1~4 Hz), theta (4~6 Hz), alpha 1 (6~10 Hz), alpha 2 (10~13 Hz), beta 1 (13~20 Hz), beta 2 (20~30 Hz)和gamma (30~45 Hz). 结果表明, 在alpha频段存在明显的波动变化. 正常组儿童随着年龄的增加, 相对功率谱在alpha频段内的峰值频率呈现出向更高频率范围频移模式, 而孤独症儿童在alpha频段内的相对功率谱值低于相同年龄正常组儿童.

如图2(a)所示, 随着年龄的增长, 慢波波段delta和theta波段随着年龄的增长呈现降低的趋势, 其中delta波段在全脑水平均呈现降低趋势, 而theta波段主要在枕区有明显的降低趋势. 在alpha1, alpha2,

图 1 儿童脑电(3~9岁)相对功率谱的发展. 不同颜色曲线代表以一岁年龄为间隔每个年龄段的相对功率, 三维图的右上角放大图是对6~12 Hz孤独症儿童和正常儿童每个年龄段的放大. (a) 中央区的相对功率发展示意图; (b) 枕区相对功率发展. 实线为正常儿童, 虚线为孤独症儿童. 所选脑区和电极如左上角所示

Figure 1 Yearly spectral profiles of children EEG from 3 to 9 years old. Different colors represent the relative power at each age bin between 3 and 9 years with 1 year increment, enlarged display of spectral profiles between 6 and 12 Hz. (a) Relative power of central areas; (b) relative power of occipital areas. Solid line: TD. Dotted line: ASD. Selected sensors were over the elliptical shadow

图2 静息态脑电相对功率谱随脑发育变化示意图。(a) 各个频段对应的年龄主效应;(b) 各个频段对应的疾病主效应

Figure 2 Age-dependent changes in the relative power of resting state EEG. (a) Age effect at each frequency band; (b) diagnosis effect at each frequency band

alpha, beta1, beta2, gamma波段的静息态相对功率随着年龄的发展逐渐增加。其中alpha1和alpha主要在枕区有明显升高趋势,而alpha2和beta1全脑水平相对功率均随年龄的增长而增加,其中alpha2波段中央区最为显著。如图2(b)所示,探讨孤独症的疾病效应对儿童脑电相对功率谱的影响。在alpha1, alpha2和alpha波段,孤独症组的相对功率谱显著低于正常组,其中差异分布主要在中央区。在theta波段和beta1, beta2波段孤独症组相对功率谱明显高于正常组儿童,这也与前期工作研究中孤独症组脑电呈“U”字形^[9]一致。

为了解孤独症和正常组功率谱随时间曲线变化规律,对枕区通道的相对功率谱求取平均,年龄作为连续变量分析功率谱在每个频段与年龄的相关性,如图3所示。为了保证相关的稳定性,对年龄与功率谱密度进行近似spearman相关分析,置换检验重复5000次进行随机迭代。结果显示,正常组的各个频段相对功率谱随年龄发展都有显著相关性。在delta频段,正常组儿童相对功率随年龄增长而显著降低($R=-0.473$, $P<0.001$),孤独症组与正常组儿童随年龄发展具有相同的下降趋势,与年龄呈显著负相关($R=-0.335$, $P=0.004$)。在alpha2频段,正常组($R=0.623$,

图3 孤独症儿童和正常儿童脑电各个频段的相对功率随年龄变化散点图

Figure 3 Scatter plots illustrating the relative power of children with ASD and healthy controls at each frequency band

$P<0.001$)和孤独症组($R=0.542$, $P<0.001$)与年龄均呈正相关. 在beta1频段, 正常组($R=0.570$, $P<0.001$)和孤独症组($R=0.464$, $P<0.001$)与年龄均呈正相关. 而在其他频段, 正常组在theta频段($R=-0.398$, $P<0.001$)与年龄呈显著负相关. 而在alpha1频段($R=0.296$, $P<0.001$), alpha频段($R=0.446$, $P<0.001$), beta2频段($R=0.405$, $P<0.001$), gamma频段($R=0.290$, $P<0.001$)均与年龄呈正相关, 而孤独症在这些频段相对功率与年龄没有显著相关性.

2 研究2: 孤独症儿童的眼动追踪研究

2.1 材料与方

(i) 被试. 本研究经北京师范大学伦理委员会批准, 且由被试监护人知情同意. 在本项研究中, 共招募了293名儿童参与眼动数据采集. 被试分为孤独症组和健康对照组. 其中, 孤独症组104名(年龄范围: 3~6岁, 年龄: 4.714 ± 1.046 岁), 健康对照组189名(年龄范围: 3~6岁, 年龄: 4.915 ± 0.790 岁). 孤独症组纳入标准: 孤独症符合DSM-IV相关诊断标准. 儿童家长均知情同意, 并且配合提供相关临床资料和填写相关行为量表问卷. 孤独症组排除Rett氏综合征、发育迟缓等其他精神发育疾病. 同期从北京市某幼儿园和小学的学生中选取与孤独症儿童年龄、性别匹配的健康儿童作为对照组. 入组标准: 儿童和儿童监护人知情同意, 并排除神经和精神发育障碍疾病, 无孤独症相关家族遗传史. 两组在年龄、性别无统计学差异.

(ii) 材料. 实验设计材料采用动态视频刺激, 材料来自儿童喜欢看的巧虎系列. 包括儿童和老师之间的互动, 采用视频剪辑方法选取巧虎系列的3个片段, 每个片段大约持续时间为30 s, 如图4(a)所示

为视频材料某一帧示例.

(iii) 实验设计、设备. 本研究采用Tobii TX300眼动仪及软件包Tobii Studio记录每个被试的注视行为. 该眼动追踪系统为非接触式, 无需人为地限制头部或躯体运动, 允许一定范围的动作. 采用双眼追踪, 采样频率为300 Hz. 在正式实验前屏幕呈现动态的小猫并且配合声音使用婴儿校正模式吸引儿童对校正点进行注视从而进行5点校正. 屏幕分辨率设置为1024 px×768 px.

2.2 统计分析

在本研究中, 由于个体随年龄的发展注视兴趣不同, 把孤独症组和正常组分别以一岁的间隔分成3, 4, 5, 6岁4个水平. 这是一个2×4×5的混合实验设计. 被试间变量为组别(ASD vs. TD)和年龄组(Age=3, 4, 5, 6), 被试内变量为5个兴趣区域(背景部分、身体、眼睛、嘴、共同注意).

2.3 研究2结果

如图4所示, 在3岁组, 对组别的主效应进行分析, 进一步分析孤独症组和正常组对兴趣区域的注视情况. 独立样本 t 检验后发现, 正常组注视嘴部显著高于孤独症组($P<0.001$, bonferroni校正).

在4岁组, 进行独立样本 t 检验, 发现孤独症组更多的注视背景部分($P<0.001$, bonferroni校正), 而正常组注视共同注意部分和嘴部部分显著高于孤独症组($P<0.001$, bonferroni校正).

在5岁组, 进行独立样本 t 检验, 孤独症组注视背景部分显著高于正常组($P=0.003$, bonferroni校正), 正常组注视共同注意部分和嘴部部分显著高于孤独症组(共同注意: $P<0.001$, 嘴部: $P=0.001$).

图4 眼动注视实验结果. (a) 实验材料视频刺激示例; (b) 各年龄段孤独症和正常儿童对各兴趣区域注视时间百分比(%)

Figure 4 Experimental results of eye gaze tracking. (a) Example stimuli of the video material; (b) percentage of total fixation time (%) at each area of interest between autism and healthy children of each age group

图5 3~6岁儿童注视各兴趣区域的注视时间百分比随年龄变化散点图。*: $P < 0.05$

Figure 5 Scatter plots with a fit line illustrating the relationship between total fixation time of different areas of interest and age for children from 3 to 6 years old. *: $P < 0.05$

在6岁组, 进行独立样本 t 检验, 没有在孤独症和正常组间发现显著差异。

为了解孤独症和正常组眼动注意随时间的变化规律, 对各个兴趣区域的注视百分比, 求取年龄与注视时间百分比的相关程度。如图5所示, 孤独症组和正常组在各个兴趣区域的注视百分比随年龄变化曲线趋势相同, 但是发现孤独症组对共同注意在各个年龄均低于正常组。孤独症组在注视背景和身体部分也明显高于正常组。在注视嘴部部分, 正常组随年龄没有明显变化, 而孤独症随着年龄增大, 其对嘴部的注视显著增加($R=0.274$, $P=0.005$)。

3 讨论

本研究基于静息态脑电和眼动追踪两种模态数据, 旨在探索孤独症儿童和正常儿童随年龄发展的自发脑电神经振荡活动和对于社交注意的注视模式发展。基于此目的, 本实验入组的年龄范围为3~9岁儿童的样本数据, 这个阶段通常被认为儿童认知大脑的快速发展关键期。

3.1 孤独症儿童脑电节律的发展

在基于脑电的研究中, 本研究关注儿童阶段自

发脑电的频率振荡发展。不仅验证了此前正常儿童发展的脑电模式, 而且孤独症儿童随年龄发展的脑电活动与正常组在某些波段具有与正常组偏差的发展趋势。结果表明, 与以往研究一致的是, 随着年龄发展大脑发育的成熟, 正常儿童慢波波段(delta, theta波段)的功率随着年龄增大而降低^[30,31]。孤独症组在慢波频段与正常组发展趋势相同, 也是随着年龄增长, 在delta频段的相对功率显著降低。脑电活动主要是由皮层的大量神经元同步发生的突触后电位经总和后形成的, 而皮层突触数量的减少可能导致慢波的降低^[32]。以上脑电活动的发育模式与在sMRI研究中灰质密度^[7,33]、fMRI中BOLD信号中慢波波动^[34]、脑葡萄糖利用率^[35]、神经纤维网^[7]随着年龄的增长而减少的相关大脑成熟理论是有关联的, 随着脑发育的神经生理发育进程而儿童行为通常表现为信息处理效率的提升、认知能力提高和执行功能增强^[36]。随着大脑的发育, 大脑由最初的突触生产过剩, 随着接收多种的感觉和动作刺激, 经过不断的突触修剪并最终趋于稳定^[37]。根据这个观点, 这也就解释了在较小年龄儿童delta和theta振荡具有较高比例, 随着后期的突触修剪使得慢波降低。

在本研究的结果中, 与以往研究^[38,39]一致的是,

在年龄较长儿童的alpha1, alpha2, alpha和beta波段相对功率比年龄较小者增加, 并且也发现alpha的峰值频率也随着年龄的增长向更高频率移动, 此结果与以往儿童的自发脑电活动的研究一致^[5]. 在讨论孤独症组别效应发现, 孤独症组在额区、枕区和颞区、theta波段相对功率谱显著高于正常组. 与以往孤独症功率谱的研究一致的是^[18], 孤独症也多在额叶、颞叶、枕叶更广泛分布式异常. 在Tierney等人^[40]的研究中, 脑电功率谱的差异尤其是前额区域与孤独症的认知水平相关. 在Penzes等人^[41]的研究中, 孤独症的发病机制可能归因于突触修剪不足. 并且, 许多临床脑成像数据和动物模型发现孤独症的神经递质多巴胺传递失调. 还有另一种解释, 而孤独症中过多的慢波, alpha波段的降低, 在高频波段的增高可能与“皮层-基底神经节-丘脑-皮层”环路失常相关^[42].

3.2 孤独症儿童异常的社交注意注视模式

本研究旨在探索孤独症儿童社交注意注视模式的发展, 利用动态的社交场景刺激用于区分孤独症儿童和正常儿童. 经研究发现, 孤独症儿童对共同注意部分和嘴部明显高于孤独症儿童. 而孤独症儿童相较于正常儿童把更多的注意力放在对背景和身体的关注.

在以往的研究中指出, 在社交场景和非社交场景同时出现, 孤独症表现出对社交注意的缺失^[43,44], 并且孤独症行为特点增加与对社交注意关注度下降显著相关^[45]. 本研究发现, 孤独症对共同注意部分的关注存在缺失. 共同注意是个人社会交往基本要

素, 在学习社会认知技能中极其重要. 孤独症表现出对共同注意的关注下降, 可能与社交沟通障碍有关. 目前的研究中, 眼动追踪研究的结果由于实验材料的不同而造成不同的结果. 在年龄较大的青少年中, 发现以单人图片作为实验刺激材料, 孤独症和正常组在注视面部时有相似的时间分配^[46,47]. 而在一些研究使用两个人相关交流的照片作为刺激材料时, 发现孤独症组比正常组更少注视脸部, 本研究发现正常儿童的注视嘴部与孤独症存在差异^[48,49].

虽然本研究在目前儿童脑电和眼动发展进行了很多努力, 但是仍然存在一些局限需要未来的工作突破. 本研究入组的数据是横断面数据, 相对纵向追踪个体脑电和注意模式动态变化具有局限性; 并且孤独症的症状研究程度可能会影响发展模式的结果; 来自不同年龄段的纵向追踪以及不同的智力水平都要作为考虑的因素.

4 结论

本研究致力于研究孤独症儿童静息态脑电特征和眼动社交注意特点随年龄的发展. 结果发现, 孤独症儿童存在过多的慢波, 并且在alpha波段随年龄发展与正常儿童发展趋势存在偏差. 在眼动追踪的研究中, 发现孤独症儿童在注视动态社交注意场景中对共同注意与正常儿童存在差异, 更倾向于对背景和身体的注视. 结果表明, 基于脑电和眼动追踪两种模态手段有望在临床上辅助孤独症儿童早期诊断和治疗, 并为儿童不同发展阶段应具有的发展水平提供参考.

参考文献

- 1 Association A P. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013
- 2 Zablotsky B, Black L I, Maenner M J, et al. Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014 national health interview survey. Natl Health Stat Rep, 2015, 87: 1–20
- 3 Jeste S S, Frohlich J, Loo S K. Electrophysiological biomarkers of diagnosis and outcome in neurodevelopmental disorders. Curr Opin Neurol, 2015, 28: 110–116
- 4 Rodriguez-Martinez E I, Ruiz-Martinez F J, Barriga Paulino C I, et al. Frequency shift in topography of spontaneous brain rhythms from childhood to adulthood. Cogn Neurodyn, 2017, 11: 23–33
- 5 Miskovic V, Ma X, Chou C A, et al. Developmental changes in spontaneous electrocortical activity and network organization from early to late childhood. NeuroImage, 2015, 118: 237–247
- 6 Gomez C M, Rodriguez-Martinez E I, Fernandez A, et al. Absolute power spectral density changes in the magnetoencephalographic activity during the transition from childhood to adulthood. Brain Topogr, 2017, 30: 87–97
- 7 Whitford T J, Rennie C J, Grieve S M, et al. Brain maturation in adolescence: Concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. Hum Brain Mapp, 2007, 28: 228–237

- 8 Buchmann A, Ringli M, Kurth S, et al. EEG sleep slow-wave activity as a mirror of cortical maturation. *Cereb Cortex*, 2010, 21: 607–615
- 9 Wang J, Barstein J, Ethridge L E, et al. Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord*, 2013, 5: 24
- 10 Han J, Zeng K, Kang J, et al. Development of brain network in children with autism from early childhood to late childhood. *Neuroscience*, 2017, 367: 134–146
- 11 Han J X, Li Y Z, Kang J N, et al. Global synchronization of multichannel EEG based on Renyi entropy in children with autism spectrum disorder. *Appl Sci-Basel*, 2017, 7: 257
- 12 Bosl W, Tierney A, Tager-Flusberg H, et al. EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk. *BMC Med*, 2011, 9: 18
- 13 Croarkin P E, Ameis S H. Frontiers in brain-based therapeutic interventions and Biomarker research in child and adolescent psychiatry. *Front Psychiatry*, 2016, 7: 123
- 14 Coben R, Clarke A R, Hudspeth W, et al. EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophys*, 2008, 119: 1002–1009
- 15 Mathewson K J, Jetha M K, Drmic I E, et al. Regional EEG alpha power, coherence, and behavioral symptomatology in autism spectrum disorder. *Clin Neurophys*, 2012, 123: 1798–1809
- 16 Murias M, Webb S J, Greenson J, et al. Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol Psychiatry*, 2007, 62: 270–273
- 17 Ghanbari Y, Bloy L, Edgar J C, et al. Joint analysis of band-specific functional connectivity and signal complexity in autism. *J Autism Dev Disord*, 2015, 45: 444–460
- 18 Chan A S, Sze S L, Cheung M C. Quantitative electroencephalographic profiles for children with autistic spectrum disorder. *Neuropsychology*, 2007, 21: 74–81
- 19 Pop-Jordanova N, Zorcec T, Demerdzieva A, et al. QEEG characteristics and spectrum weighted frequency for children diagnosed as autistic spectrum disorder. *Nonlin Biomed Phys*, 2010, 4: 4
- 20 Levitt P. Disruption of interneuron development. *Epilepsia*, 2005, 46 (Suppl 7): 22–28
- 21 Shi L, Zhou Y, Ou J, et al. Different visual preference patterns in response to simple and complex dynamic social stimuli in preschool-aged children with autism spectrum disorders. *PLoS One*, 2015, 10: e0122280
- 22 Guillon Q, Hadjikhani N, Baduel S, et al. Visual social attention in autism spectrum disorder: Insights from eye tracking studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 42: 279–297
- 23 Jones W, Klin A. Attention to eyes is present but in decline in 2–6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature*, 2013, 504: 427–431
- 24 Chawarska K, Macari S, Shic F. Decreased spontaneous attention to social scenes in 6-month-old infants later diagnosed with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 2013, 74: 195–203
- 25 Powers M D. *Autism Spectrum Disorders in Infants and Toddlers: Diagnosis, Assessment, and Treatment*. New York: Guilford Press, 2010
- 26 Shultz S, Klin A, Jones W. Inhibition of eye blinking reveals subjective perceptions of stimulus salience. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 21270–21275
- 27 Von Hofsten C, Uhlig H, Adell M, et al. How children with autism look at events. *Res Autism Spectr Disord*, 2009, 3: 556–569
- 28 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000
- 29 Durka P J, Klekowicz H, Blinowska K J, et al. A simple system for detection of EEG artifacts in polysomnographic recordings. *IEEE Transact Biomed Eng*, 2003, 50: 526–528
- 30 Segalowitz S J, Santesso D L, Jetha M K. Electrophysiological changes during adolescence: A review. *Brain Cogn*, 2010, 72: 86–100
- 31 Xiao R, Qi X, Patino A, et al. Characterization of infant mu rhythm immediately before crawling: A high-resolution EEG study. *Neuroimage*, 2017, 146: 47–57
- 32 Jenni O G, Carskadon M A. Spectral analysis of the sleep electroencephalogram during adolescence. *Sleep*, 2004, 27: 774–783
- 33 Gogtay N, Giedd J N, Lusk L, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 8174–8179
- 34 Lühinger R, Michels L, Martin E, et al. Brain state regulation during normal development: Intrinsic activity fluctuations in simultaneous EEG-fMRI. *Neuroimage*, 2012, 60: 1426–1439
- 35 Chugani H T. A critical period of brain development: Studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prevent Med*, 1998, 27: 184–188
- 36 Zhong J, Rifkin-Graboi A, Ta A T, et al. Functional networks in parallel with cortical development associate with executive functions in children. *Cereb Cortex*, 2013, 24: 1937–1947
- 37 Feinberg I, Campbell I G. Sleep EEG changes during adolescence: An index of a fundamental brain reorganization. *Brain Cogn*, 2010, 72: 56–65

- 38 Bell M A, Wolfe C D. The use of the electroencephalogram in research on cognitive development. In: *Dev Psychophys: Theory, Systems, and Methods*, New York: Cambridge University Press, 2007. 150–170
- 39 Cragg L, Kovacevic N, McIntosh A R, et al. Maturation of EEG power spectra in early adolescence: A longitudinal study. *Dev Sci*, 2011, 14: 935–943
- 40 Tierney A L, Gabard-Durnam L, Vogel-Farley V, et al. Developmental trajectories of resting EEG power: An endophenotype of autism spectrum disorder. *PLoS One*, 2012, 7: e39127
- 41 Penzes P, Cahill M E, Jones K A, et al. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 285–293
- 42 Schulman J J, Cancro R, Lowe S, et al. Imaging of thalamocortical dysrhythmia in neuropsychiatry. *Front Hum Neurosci*, 2011, 5: 69
- 43 Wang S, Xu J, Jiang M, et al. Autism spectrum disorder, but not amygdala lesions, impairs social attention in visual search. *Neuropsychologia*, 2014, 63: 259–274
- 44 Birmingham E, Cerf M, Adolphs R. Comparing social attention in autism and amygdala lesions: Effects of stimulus and task condition. *Soc Neurosci*, 2011, 6: 420–435
- 45 Freeth M, Foulsham T, Kingstone A. What affects social attention? Social presence, eye contact and autistic traits. *PLoS One*, 2013, 8: e53286
- 46 Fletcher-Watson S, Leekam S R, Benson V, et al. Eye-movements reveal attention to social information in autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*, 2009, 47: 248–257
- 47 Freeth M, Chapman P, Ropar D, et al. Do gaze cues in complex scenes capture and direct the attention of high functioning adolescents with ASD? Evidence from eye-tracking. *J Autism Dev Disord*, 2010, 40: 534–547
- 48 Riby D M, Hancock P J B. Viewing it differently: Social scene perception in Williams syndrome and Autism. *Neuropsychologia*, 2008, 46: 2855–2860
- 49 Wilson C E, Brock J, Palermo R. Attention to social stimuli and facial identity recognition skills in autism spectrum disorder. *J Intel Disab Res*, 2010, 54: 1104–1115

Summary for “孤独症儿童脑电与眼动追踪研究”

A study of EEG and eye tracking in children with autism

Junxia Han¹, Jiannan Kang², Gaoxiang Ouyang¹, Zhen Tong², Meng Ding³, Dan Zhang² & Xiaoli Li^{1*}

¹ State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

² Institute of Electrical Engineering, Yanshan University, Qinhuangdao 066004, China;

³ Institute of Electronic Information Engineering, Hebei University, Baoding 071000, China

* Corresponding author, E-mail: xiaoli@bnu.edu.cn

Autism spectrum disorder (ASD) is a complex brain developmental disorder characterized by troubles with social interaction and communication, and by restricted interest and repetitive stereotypical behaviors. Childhood is a critical development period in a human life associated with physical, cognitive and social-emotional development, and has also been considered as a key time window for early diagnosis and intervention of autism. In this article, we focus on investigating the development rules of autistic children and typically developing (TD) children using electroencephalography (EEG) signal analysis and eye tracking analysis by conducting the following two independent experiments, respectively. In the first experiment, the resting-state EEG data of 351 children aged ranging from 3 to 9 years (80 children with autism, 271 TD children) are collected. We calculated the relative power spectrum of EEG using the well-known Pwelch's method and then established a linear model to explore the main effects of age and diagnosis group at each frequency band. The results showed that the relative power spectrum in the slow-wave band decreased with age both in children with autism and TD children. Notably, autistic children demonstrated that significant differences in the relative power in the alpha band from children in TD group. In the second experiment, a total of 293 children aged ranging from 3 to 9 years (104 children with autism, 189 TD children) were recruited to acquire the eye gaze data when watching a dynamic social scene video. Different areas of interest, including eye, mouth, body, background and joint attention, were considered, and the total fixation time of each area of interest was statistically computed for children with autism and TD children with an interval of one year. The results demonstrated that the proportion of fixation time of the joint attention and the mouth in children with autism was significantly reduced compared to TD children. Specifically, autistic children were the common attention deficit, while paying more attention to the background and the body. In summary, two experiments above have been performed to explore the potential objective biomarkers and behavior markers from different perspectives of neural oscillation and statistical features of eye-tracking fixation patterns. Both results have proven that EEG oscillation activity and eye gaze behavior can provide an objective evaluation of brain development for children with autism, and furthermore can reveal the developmental rules of EEG and eye gaze behavior patterns with age, which is helpful for clinical diagnosis and early intervention of ASD.

autism, brain development, electroencephalography (EEG), relative power, eye tracking, joint attention

doi: 10.1360/N972017-01305