

听性脑干反应偏侧优势用于孤独症谱系障碍患儿 言语理解能力评估的回顾性对照研究

戚 敏, 黎志成, 张姝琪, 曾祥丽, 岑锦添, 顾 晶
(中山大学附属第三医院耳鼻咽喉-头颈外科, 广东 广州 510630)

摘 要:【目的】初步探讨孤独症谱系障碍患儿听性脑干反应的偏侧优势与言语理解能力之间的关系,为寻求孤独症谱系障碍患儿言语理解能力的客观评估指标奠定基础。【方法】回顾性分析2013年9月-2015年8月在本院儿童行为发育中心诊断为孤独症谱系障碍患儿的听性脑干反应结果,并与同期在本院耳鼻喉科治疗的分泌性中耳炎患儿痊愈后的听性脑干反应结果进行对比。根据纳入标准,最终纳入孤独症谱系障碍患儿84名,分泌性中耳炎痊愈患儿27名。【结果】孤独症谱系障碍组的Ⅲ、V波潜伏期及I-Ⅲ、I-V波间期均显著长于对照组;同时,孤独症谱系障碍组的Ⅲ、V波潜伏期及I-Ⅲ、I-V波间期存在显著的右侧优势,而对照组则未见这一现象;最后,高言语理解能力组的Ⅲ、V波潜伏期及I-Ⅲ、I-V波间期存在显著的右侧优势,而低言语理解能力组未见这一现象。【结论】听性脑干反应的偏侧优势并非一个普遍存在的脑电现象。ASD患儿的偏侧优势可能与其言语理解能力的发展相关,ABR可能可作为ASD患儿言语理解能力的评估工具。

关键词:孤独症谱系障碍;听性脑干反应;偏侧优势;言语理解

中图分类号:R76 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2018)03-0427-06

Relationship between Laterality of Auditory Brainstem Response and Speech Comprehension in Children with Autism Spectrum Disorders: A Preliminary Retrospective Controlled Study

QI Min, LI Zhi-cheng, ZHANG Shu-qi, ZENG Xiang-li, CEN Jin-tian, GU Jin

(Department of Otolaryngology-Head and Neck, The Third Affiliated Hospital, Sun yat-sen University Guangzhou 510630, China)

Corresponding to: ZENG Xiang-li; E-mail: zxiangl@mail.sysu.edu.cn

Abstract: 【Objective】 To explore the relationship between laterality of auditory brainstem response and speech comprehension in children with autism spectrum disorders preliminarily. 【Method】 Review hearing diagnosis data in clinical audiology center from September 2013 to August 2015. We compare auditory brainstem responses in children with autism spectrum disorders (ASD group) and with other disorders (control group), and we further divide children with autism spectrum disorders into two groups (high ability group and low ability group) in terms of their speech comprehension and compare their auditory brainstem responses. 【Result】 The latencies of waves Ⅲ and V, and interpeak latencies I to Ⅲ and I to V of the ASD were significantly prolonged than the control group. And the laterality of waves Ⅲ and V, and interpeak latencies I to Ⅲ and I to V present in the ASD group, but not in the control group. Meanwhile, the laterality of waves Ⅲ and V, and interpeak latencies I to Ⅲ and I to V present in the high ability group, but not in the low ability group. 【Conclusion】 Laterality was not a common phenomenon in auditory brainstem response, and it may be associated with the development of speech comprehension in children with autism spectrum disorders.

Key words: autism spectrum disorders; auditory brainstem response; laterality; speech comprehension

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(3): 427-432]

收稿日期: 2017-08-06

基金项目: 广东省协同创新与平台环境建设专项(2015A020220005)

作者简介: 戚敏, 医学学士, 护师, 研究方向: 耳鼻喉科护理与基础, E-mail: 54885124@qq.com; 曾祥丽, 通信作者, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 耳内科学, E-mail: zxiangl@mail.sysu.edu.cn

言语障碍是孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)患者常见症状^[1],近半数ASD患者存在不同程度的言语获得障碍^[2]。已有众多研究对ASD患者大脑言语中枢的结构及功能进行探讨,发现ASD患者的一系列关键语言区域皮层,如左侧额下回、颞上回后部以及颞平面等,都出现异常的结构变化^[3],而且在进行言语信号加工时,会呈现出与正常个体不一样的脑区激活模式,表现为右侧大脑半球的激活水平显著大于左侧大脑半球^[4-7]。除了言语中枢以外,ASD患者的外周听觉神经系统也同样存在着异常。例如,Click声听性脑干反应(auditory brainstem responses, ABR)研究显示,ASD组不仅各波潜伏期及波间期均显著长于正常对照^[8-10],而且在前掩蔽状态下较对照组出现更明显的Ⅲ波幅值下降^[11],提示在外周的听觉脑干通路上已经存在听觉处理障碍。外周神经系统对外界输入信号的有效传递是大脑进行准确加工的重要保证,因此外周听觉脑干通路的信号传递紊乱有可能是ASD患者言语理解(或获得)障碍的原因之一。ABR由于操作简便、无创,研究者们已经开始探讨将ABR的异常反应作为ASD早期标志物的可能性,以实现ASD的早期诊断与干预^[12-14]。那作为外周听觉传导功能的检测技术,ABR能否用于ASD患儿言语理解能力的评估呢?目前ASD患儿的言语理解能力主要通过专业量表进行评估,并需要评估人员具备相应的资质,专业门槛较高,亦容易受评估人员的主观意愿影响。因此,一种简便、客观的评估技术将有助于完善ASD患儿的诊断与随访流程。既往研究显示,ASD组的ABR存在右侧优势,左耳Ⅰ~Ⅲ、Ⅰ~Ⅴ波间期显著长于右耳^[10],与新生儿的研究结果相似^[15-17]。由于目前缺乏正常人群ABR的侧间对比研究,无法明确该右侧优势是一种普遍存在的现象,亦或是ASD患儿外周听觉脑干通路尚未发育成熟的表现。基于此,本研究通过病例回顾,主要探讨ABR的偏侧优势是一种普遍存在的现象,还是仅存在于ASD患儿。同时,通过观察ABR的偏侧优势与ASD患儿言语理解能力之间的关系,探讨ABR应用于ASD患儿的言语理解能力评估的可能性。

1 材料与方法

本研究为回顾性对照研究。入组患儿的信息

来源于医院信息系统(hospital information system, HIS)及听力学信息系统(audiology information system, AuIS)。

1.1 入组对象

ASD组来源于2013年9月至2015年8月在中山大学附属第三医院儿童发育行为中心的住院患儿。依据DSM-5的诊断标准,并结合孤独症诊断观察量表(Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS)及孤独症访谈量表修订版(Autism Diagnostic Interview-Revised, ADI-R)被确诊为ASD的患儿。排除标准:①合并其他生理或心理发育异常,如发育滞后等;②脑电图异常。共入组84人,男75人,女9人,年龄21~96月($\bar{x}=41.6, s=14.9$)。

对照组来源于同期在中山大学附属第三医院耳鼻咽喉-头颈外科治疗并康复的分泌性中耳炎患儿。共入组27人,男11人,女16人,年龄21~79月($\bar{x}=44.1, s=13.3$)。

所有患儿均常规接受电耳镜、声导抗测试、耳声发射、听性脑干反应及40 Hz相关电位检查:①电耳镜检查未见外耳道耵聍栓塞、正常鼓膜相;②A型鼓室导抗图,双侧镫骨肌声反射均可引出;③听性脑干反应分化及重复性良好,阈值 ≤ 30 dB nHL;④40 Hz相关电位(500 Hz、1 000 Hz)分化良好,阈值 ≤ 40 dB nHL。

1.2 听性脑干反应的记录

ABR数据来源于AuIS。所有患儿在检查前均按体质量服用适量(依体质量0.5 mL/kg)的0.5%水合氯醛,在安静睡眠状态下接受ABR检测。检测采用Chartr EP听觉诱发电位仪(GN Otometrics, 2630 taastrup, Denmark),由同一听力学技师在隔声电屏蔽室中进行。分析指标:①各波潜伏期;②各波间期。

1.3 言语能力评估

言语能力评估数据来源于HIS。由有评测资质的儿童行为中心人员采用心理教育量表-3(psycho-educational profile-3, PEP-3)对ASD患儿各项能力发展水平进行评估。PEP-3适合于生理年龄介于2~7岁半,或发展年龄小于7岁半的12岁以下的ASD患儿。包括3个合成因子(沟通、运动、不适应行为),共10个分测验(认知口语/语前、语言表达、语言理解;精细运动、粗大运动、视觉动作模仿;情感表达、社会互动、动作行为特征、口语行为特征),以及照顾者报告^[18]。

鉴于ABR主要体现听觉上传通路的功能,因此本研究将PEP-3中语言理解的心理年龄作为ASD患儿的言语能力指标(心理年龄小于12月龄的按11月龄计算)。心理年龄分布见图1。

1.4 数据统计

数据采用SPSS 19.0(IBM, USA)进行统计分析。各波潜伏期及波间期的组间对比采用独立样本 t 检验,双耳数据单独统计;各波潜伏期及波间期的耳间对比采用配对 t 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 ABR的组间对比

表1中显示的是双耳各波潜伏期及波间期的组间对比。由表中不难发现,除双侧I波潜伏期外,ASD组的各波潜伏期及波间期均显著长于对照组。

2.2 ABR的偏侧优势

表2显示的两组被试各波潜伏期及波间期均数的耳间对比。由表中不难发现,虽然对照组左侧的各波潜伏期及波间期普遍长于右侧,但均未见显著的偏侧优势;而ASD组的Ⅲ、V波潜伏期及I-Ⅲ、I-V波间期则存在显著的偏侧优势。

2.3 ABR的耳间差异与言语理解能力

在ASD组中选取语言理解的心理年龄最低的

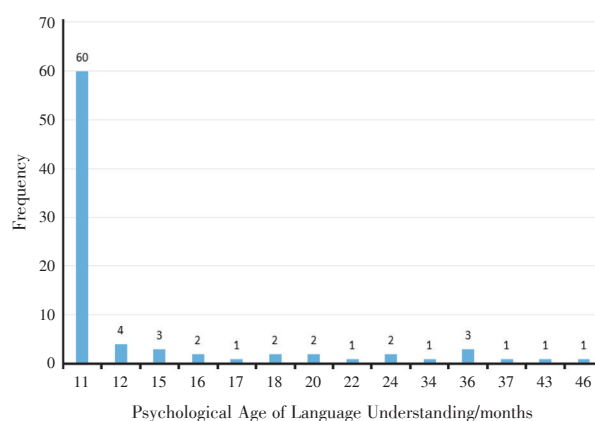


图1 语言理解的心理年龄分布

Fig.1 Psychological age distribution of language understanding

10名患儿(低能力组)及最高的10名患儿(高能力组)进行分析,发现低能力组的各波潜伏期及波间期均未见显著的偏侧优势,而高能力组的Ⅲ、V波潜伏期及I-Ⅲ、I-V波间期则存在显著的偏侧优势(表3)。

3 讨 论

本研究结果支持ASD患儿的外周听觉传导通异于正常儿童,尤为重要是,本研究提示听性脑干反应的偏侧优势并非一个普遍存在的脑电现象,ABR的偏侧优势可能与孤独症谱系障碍患儿言语理解能力存在关联。

表1 听性脑干反应各波潜伏期及波间期的组间对比
Table 1 Group difference in latencies and interpeak intervals

Group	Right ear					
	I	Ⅲ	V	I-Ⅲ	Ⅲ-V	I-V
ASD	1.68 ± 0.12	3.99 ± 0.16	5.87 ± 0.21	2.30 ± 0.14	1.88 ± 0.14	4.19 ± 0.20
Control	1.63 ± 0.09	3.77 ± 0.14	5.55 ± 0.17	2.14 ± 0.15	1.78 ± 0.12	3.91 ± 0.18
t	-1.94	-6.26	-7.20	-5.21	-3.52	-6.30
P	0.06	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00

Group	Left ear					
	I	Ⅲ	V	I-Ⅲ	Ⅲ-V	I-V
ASD	1.70 ± 0.13	4.05 ± 0.18	5.92 ± 0.23	2.35 ± 0.16	1.87 ± 0.13	4.22 ± 0.22
Control	1.65 ± 0.09	3.81 ± 0.16	5.57 ± 0.20	2.16 ± 0.17	1.77 ± 0.13	3.92 ± 0.21
t	-1.60	-6.13	-7.01	-5.38	-3.65	-6.26
P	0.11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

表2 ABR的偏侧优势
Table 2 Laterality in ASD group and control group

Side	Control group					
	I	Ⅲ	V	I-Ⅲ	Ⅲ-V	I-V
Right	1.63	3.77	5.55	2.14	1.78	3.91
Left	1.65	3.80	5.57	2.16	1.77	3.92
<i>t</i>	-1.69	-1.48	-0.92	-0.74	0.40	-0.27
<i>P</i>	0.10	0.15	0.37	0.47	0.69	0.79

	ASD group					
	I	Ⅲ	V	I-Ⅲ	Ⅲ-V	I-V
Right	1.68	3.99	5.87	2.30	1.88	4.19
Left	1.70	4.05	5.92	2.35	1.87	4.22
<i>t</i>	-1.551	-4.92	-3.15	-3.79	1.04	-2.42
<i>P</i>	0.13	0.00	0.00	0.00	0.30	0.02

表3 不同言语能力组的偏侧优势
Table 3 Laterality in high ability group and low ability group

Side	Low ability group					
	I	Ⅲ	V	I-Ⅲ	Ⅲ-V	I-V
Right	1.68	3.99	5.89	2.30	1.91	4.21
Left	1.68	4.02	5.88	2.34	1.86	4.20
<i>t</i>	0.03	-1.66	0.45	-1.40	1.59	0.31
<i>P</i>	0.98	0.11	0.66	0.17	0.12	0.76

	High ability group					
	I	Ⅲ	V	I-Ⅲ	Ⅲ-V	I-V
Right	1.67	4.00	5.87	2.33	1.87	4.20
Left	1.67	4.06	5.93	2.39	1.87	4.26
<i>t</i>	-0.44	-3.46	-2.51	-2.62	0.22	-2.22
<i>P</i>	0.67	0.00	0.02	0.02	0.83	0.04

语言加工的中枢偏侧优势获得了众多研究的支持。既往研究显示,大脑的偏侧优势发展早在胎儿12周时已经开始了^[19],左侧大脑半球是绝大多数正常个体语言加工的优势半球^[20],在进行语言加工任务时,左侧的额下回及颞上回会被显著激活^[21]。而在外周听觉神经系统,右侧更短的潜伏期及波间期也在新生儿的Click-ABR研究中被发现^[22-24]。但外周听觉神经系统的偏侧优势在神经系统发育过程中有何变化,以及其在言语加工进程中的作用仍未清晰。

本研究结果显示,对照组中并未发现显著的偏侧优势,提示正常个体的ABR偏侧优势会随着年龄的增长而逐渐消失,与我们的研究预期相一致。Sininger等^[23]研究提示新生儿的偏侧优势可

能与双侧的内侧橄榄-耳蜗系统下行调控不平衡有关,表现为左侧更容易受到对侧抑制的影响。鉴于中枢神经系统在出生后的头2年正处于快速发展阶段,神经元之间的联结不断增多^[25],各项功能,包括下行调控功能也将随之不断完善。因此我们认为对照组偏侧优势的消失应该是中枢神经系统的发育成熟使得下行调控趋于平衡所致。而ASD组则由于中枢神经系统的发育缺陷使得偏侧优势现象继续存在。然而,由于本研究收集的病例数据缺乏对患儿的下行调控功能的探讨,因此该假说仍需要后续研究的支持与验证。

既然ABR的偏侧优势仅存在于ASD组,那ASD患儿低下的言语理解能力是否与其相关呢?研究结果显示:高语言理解能力的ASD患儿存在

偏侧优势,而低言语理解能力的ASD患儿却呈现双侧的优势平衡,提示偏侧优势与言语理解能力间应该存在某些关联,ABR或许能用于ASD患儿言语理解能力的客观评估。

结合前人^[4-7, 20-21]及本研究发现,我们认为正常个体发育早期外周听觉神经系统的偏侧优势可能通过“促进”形式帮助个体言语理解能力的发展。出生后的10~13个月是婴幼儿的前语言阶段。在此阶段,婴幼儿开始学习言语的语调、单位、语义、规则等内容,为日后的言语产出奠定基础^[26]。而这些学习都有赖于中枢神经系统的发育。新生儿拥有比成人更多的神经元,并能迅速建立起众多神经联接(突触)。但这些神经元与突触都远远超出个体所需的数量,最后只有经常被刺激的神经元和突触会继续发挥功能,而不经常受到刺激的神经元将会逐渐失去其突触,这一过程称为突触修剪。神经系统通过突触修剪使得神经元之间的交流网络更加完善,使其执行功能更加有效^[27]。由于,负责言语理解的威尔尼克区处于左侧大脑半球,因此外周听觉神经系统的右侧优势应更有利于刺激该中枢的神经元,促进言语理解能力的发展。

然而,由于ASD患儿存在左侧大脑半球的发展损伤^[3-7],可能使得外周听觉神经系统的右侧优势也未必能较好地促进其言语理解能力的发展。此时,外周神经系统的右侧优势的持续存在,可能更好地激活左侧的言语理解中枢,补偿性地提高个体的言语理解能力,如本研究中的ASD高言语理解能力组;相反,若外周神经系统趋于双侧优势平衡,则该补偿功能消失,如本研究中的ASD低言语理解能力组。提示ASD患儿在发育的晚期可能通过“补偿”形式帮助个体提高言语理解能力。

综上所述,随着中枢神经系统的发育完善,外周听觉神经系统的偏侧优势将逐渐消失。在发育初期,外周听觉神经系统的偏侧优势有利于言语中枢,尤其是言语理解中枢的发育;而在发育后期,对于ASD患儿,持续的偏侧优势将补偿言语中枢的不足,提高患儿的言语理解能力。然而,本研究只是一个横向研究,纳入的样本量有限(ASD患儿84名,正常对照27名),而且年龄跨度较大可能会混杂部分与成熟相关的影响因素。因此,在未来的研究中,我们将采用纵向研究,对确诊ASD患儿在言语训练前后的ABR变化进行记录,进一步明确本研究的发现。

参考文献

- [1] AP Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed (DSM-V) [M]. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- [2] Hus V, Pickles A, Cook Jr EH, et al. Using the autism diagnostic interview-revised to increase phenotypic homogeneity in genetic studies of autism [J]. Biol Psychiatry, 2007, 61(4): 438-448.
- [3] Lindell AK, Hudry K. Atypicalities in cortical structure, handedness, and functional lateralization for language in autism spectrum disorders [J]. Neuropsychol Rev, 2013, 23(3): 257-270.
- [4] Boddaert N, Belin P, Chabane N, et al. Perception of complex sounds: Abnormal pattern of cortical activation in autism [J]. Am J Psychiatry, 2003, 160(11): 2057-2060.
- [5] Boddaert N, Chabane N, Belin P, et al. Perception of complex sounds in autism: Abnormal auditory cortical processing in children [J]. Am J Psychiatry, 2004, 161(11): 2117-2120.
- [6] Flagg EJ, Cardy JE, Roberts W, et al. Language lateralization development in children with autism: Insights from the late field magnetoencephalogram [J]. Neurosci Lett, 2005, 386(2): 82-87.
- [7] Redcay E, Courchesne E. Deviant functional magnetic resonance imaging patterns of brain activity to speech in 2-3-year-old children with autism spectrum disorder [J]. Biol Psychiatry, 2008, 64(7): 589-598.
- [8] Kwon S, Kim J, Choe BH, et al. Electrophysiologic assessment of central auditory processing by auditory brainstem responses in children with autism spectrum disorders [J]. J Korean Med Sci, 2007, 22(4): 656-659.
- [9] Magliaro FC, Scheuer CI, Assumpção Júnior FB, et al. Study of auditory evoked potentials in autism [J]. Pro Fono, 2010, 22(1): 31-36.
- [10] Roth DA, Muchnik C, Shabtai E, et al. Evidence for atypical auditory brainstem responses in young children with suspected autism spectrum disorders [J]. Dev Med Child Neurol, 2012, 54(2): 23-29.

- [11] Källstrand J, Olsson O, Nehlstedt SF, et al. Abnormal auditory for forward masking pattern in the brainstem response of individuals with asperger syndrome [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2010, 6(1): 289-296.
- [12] Miron O, Ari-Even Roth D, Gabis LV, et al. Prolonged auditory brainstem responses in infants with autism [J]. *Autism Res*, 2016, 9(6): 689-695.
- [13] Santos M, Marques C, Nóbrega Pinto A, et al. Autism spectrum disorders and the amplitude of auditory brainstem response wave I [J]. *Autism Res*, 2017, 10(7): 1300-1305.
- [14] Miron O, Beam AL, Kohane IS. Auditory brainstem response in infants and children with autism spectrum disorder: A meta-analysis of wave V [J]. *Autism Res*, 2017, doi: 10.1002/aur.1886.
- [15] Eldredge L, Salamy A. Functional auditory development in preterm and full term infants [J]. *Early Hum Dev*, 1996, 45(3): 215-228.
- [16] Sininger YS, Cone-Wesson B, Abdala C. Gender distinctions and lateral asymmetry in the low-level auditory brainstem response of the human neonate [J]. *Hear Res*, 1998, 126(1-2): 58-66.
- [17] Sininger YS, Cone-Wesson B. Lateral asymmetry in the ABR of neonates: Evidence and mechanisms [J]. *Hear Res*, 2006, 212(1-2): 203-211.
- [18] 于松梅, 孙敦科, 杨晓玲. PEP量表的发展及其在中国的修订进展 [J]. *中国特殊教育*, 2013, 11(7): 28-34.
Yu SM, Sun DK, Yang XL. A review of the developments of psycho-educational profile and its revision and application in China [J]. *Chin J Spec Edu*, 2013, 11(7): 28-34.
- [19] McCartney G, Hopper P. Development of lateralized behaviour in the human fetus from 12 to 27 weeks' gestation [J]. *Dev Med Child Neurol*, 1999, 41(2): 83-86.
- [20] Pujol J, Deus J, Losilla JM, et al. Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI [J]. *Neurology*, 1999, 52(5): 1038-1043.
- [21] Pulvermüller F, Kiff J, Shtyrov Y. Can language-action links explain language laterality? An ERP study of perceptual and articulatory learning of novel pseudo words [J]. *Cortex*, 2012, 48(7): 871-881.
- [22] Eldredge L, Salamy A. Functional auditory development in preterm and full term infants [J]. *Early Hum Dev*, 1996, 45(3): 215-228.
- [23] Sininger YS, Cone-Wesson B, Abdala C. Gender distinctions and lateral asymmetry in auditory brainstem response threshold of the human neonate [J]. *Hear Res*, 1998, 126(1-2): 58-66.
- [24] Sininger YS, Cone-Wesson B. Lateral asymmetry in the ABR of neonates: Evidence and mechanisms [J]. *Hear Res*, 2006, 212(1/2): 203-211.
- [25] Feldman RS. Development across the life span [M]. 7th ed. Edinburgh Gate, Harlow: Pearson Education Limited, 2013.
- [26] Shaffer DR, Kipp K. Developmental psychology: Childhood and adolescence [M]. 9th ed. Delmont, CA: Cengage Learning, 2013.
- [27] Mimura K, Kimoto T, Okada M. Synapse efficiency diverges due to synaptic pruning following overgrowth [J]. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2003, 68(3 Pt 1): 031910.

(编辑 刘清海)