

ことであろう。AD/HDとは何かの後には、当然、どうすべきかの問いが続く。

従来の特殊教育の支援システムからすると、AD/HDへは情緒障害通級指導教室を中心とした教育支援が第一なのかもしれない。利用できる通級指導教室が言語障害のみなら、一時的にそこで対応する、あるいは、固定式の情緒障害や知的障害特殊学級で対処することも可能かもしれない。事実、種々の既存の制度の運用で乗り切ろうとしている事例は個人的には経験している。

しかし、そもそも一時的な特殊教育の支援は、通常学級担任教師のレスパイト的な意義はあっても、それだけで教育的対応が完結するとは到底思えない。AD/HD児の問題は、そのことが理解できないからできないのではなく、わかっていても止まらない、我慢できない、手が出てしまうことが問題なのである。理解できない部分は通級指導の対象であろうが、多くのAD/HD児は通常の教室で問題を発生させているのである。特別な場面でうまくできても、通常の教室で成功しなければ支援の意味は薄れてしまう⁹⁾。

今後さらに検討すべきは、通常の学級でいかに支援するとうまくいくのかのノウハウの蓄積ではなかろうか。

文 献

- 1) 文部科学省. 21世紀の特殊教育の在り方について
—一人一人のニーズに応じた特別な支援の在り方

について—(最終報告). 平成13年1月15日. 21世紀の特殊教育の在り方に関する調査研究協力者会議. (<http://www.mext.go.jp/>)

- 2) 是枝喜代治, 玉木宗久, 花輪敏男, ほか. 注意欠陥/多動性障害及びその疑いのある児童生徒への教育的対応—情緒障害通級指導教室の調査を通して—. 国立特殊教育総合研究所研究紀要 2001; 28: 87-97.
- 3) 山口 薫・編著. 学習障害・学習困難への教育的対応—日本の学校教育改革を目指して—. 東京: 文教資料協会; 2000.
- 4) 文部科学省. 今後の特別支援教育の在り方について(最終報告). 平成15年3月. 特別支援教育の在り方に関する調査研究協力者会議. (<http://www.mext.go.jp/>)
- 5) 原 仁. III. LD・ADHDに共通の諸問題. 教育制度と学校での取り組み—LDの場合. 小児科診療 2002; 65: 977-81.
- 6) 高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊幸・訳. DSM-IV-TR. 精神疾患の分類と診断の手引. 東京: 医学書院; 2002.
- 7) 原 仁. 行動の問題の理解と支援—特別支援教育の視点から—. LD研究 2002; 11: 82-9.
- 8) 原 仁. AD/HDと学習障害(LD). 精神科治療学 2002; 17: 155-61.
- 9) ラッセル・A・パークリイ. ADHDの理論と診断—過去, 現在, 未来. 発達障害研究 2003; 24: 357-376.

* * *

研 究 臨 床

第65回学術講演会

1) ADHDの理解と対応

— 幼児期から学童期を中心に —

横浜市中部地域療育センター 原 仁

ADHDは3歳幼い子ども？

ADHDを理解する視点として、3歳程度幼い子どもをイメージしてみることを提案したい。具体的には、大柄な3歳児が小学1年生として入学してきたとする。彼らは1時限、じっと座ってられるだろうか？ 飽きてくれば立ち歩くか、勝手におしゃべりを始めるに違いない。それを注意すれば、座席に戻り、一時は口を閉じるだろう。しかし、隣の子どもにちぎった消しゴムをぶつけて憂さを晴らすか、授業には参加せず、ポーと窓の外を眺めてその時間を過ごしてしまうことになる。

教師も3歳児だと分かればどう扱うかおのずと手立ても思いつく。1時限じっとさせておくことは所詮無理だ、集中も途切れてしまうのはやむを得ない、なにか注意を引く課題はないのか、途中で休みも入れなくてはなどなど。しかし、彼らは紛れもなく6歳児なのだ。

ADHD児のおおよそ80%は中枢神経系の欠損ではなくて成熟の遅延で了解可能だという。それも抑制機能の成熟遅延なのである。彼らは十分な能力を示すことができる。しかし、それをコントロールすることが苦手なのである (Barkley ; 2003)。

ADHDへの初期対応

以上の理解の視点に立てば、ADHD児への初期対応は当然のことがらばかりである。長続きしないのならば、その子どもの注意持続力にあった課題に取り組ませる。1時限ずっと集中することを要求しない。極力他の刺激を統制して、気が散らないように工夫する。些細なトラブルにも直ちに介入して、どうすればトラブルを回避できるか、具体的に教える。叱責よりも手立てである。無理に我慢させるのではなく、気分を変え、エネルギーを発散させてから次の課題に向かわせる。

なにより、彼らの自己制御能力の不足は事故発生のハイリスク要因となる。考える前に動き出す子どもたちである。交通事故、川や海での水難事故、やけどなどが、この年齢帯の3大事故要因であることは指摘するまでもないだろう。

ADHDより反抗挑戦性障害 (ODD)

しかし、ADHD児の診察を担当し、その治療にかかわったことのある専門家は、このような説明に違和感を持たれるに違いない。彼らの問題はそんなに単純に解決しないのだと。

彼らはなにより指示に従わないのが問題で、むしろ大人に反抗してくることさえ珍しくない。大

人がイライラするのを楽しんでいるかのようにある。すぐかんしゃくを起こし、執念深くて意地悪である。注意しても反省せず、すべては他人のせいにしてしまう。どちらかというと、だれからも好かれたいタイプの子どもに思われてしまう。

強調しておきたいのは、これらの特徴はADHDのそれらではなくて、反抗挑戦性障害(以下ODD: Oppositional-Defiant Disorder; DSM-IV, 1994)のものなのだ。ADHDだけの子どもに出会うと、むしろ愛らしい子どもらしい子どもと感じられるに違いない。だが、ODDを合併したADHDの場合、やはり問題はより深刻になるのは当然と言える。しかも、「なんとかしてほしい」とクリニックを訪れるADHD児は、多かれ少なかれ、ODDの要素を持つために受診となることが多いのである。

ADHD概念の誕生

1980年、米国精神医学会は精神障害の診断と分類基準(DSM-III)の中で、新しい診断概念を導入した。注意欠陥障害(Attention Deficit Disorder; ADD)である。この概念は、注意散漫、衝動性、多動の3つの基本症状から構成されていて、すべての基本症状を満たす場合、多動を伴うADD、注意散漫と衝動性のみ満たす場合、多動を伴わないADDと診断することが提案された。

従来から多動な子どもの存在は気づかれていたので、多動を伴うADDの診断については異議はなかった。多動の原因を注意障害に求めた時点でADD概念は新しかった。しかし、多動を伴わないADDについては、この概念の提案前に実際に診断されていた障害ではなかったため、多くの専門家間で診断の一致が得られなかった。

以上のような指摘を受け入れて、次の改訂版であるDSM-III-R(1987)では、多動を伴わないADDは、その他のADDに「格下げ」され、この

ような子どもたちが示しやすい14項目の兆候の内、8項目を満たせば注意欠陥多動障害(ADHD; Attention Deficit-Hyperactivity Disorder)と診断できるとした。

この改定で概念は単純で明快になったが、必ずしも診断が容易になったのではないことを確認したい。つまり、それぞれの兆候の有無の判断には、専門家としての一定の訓練が求められ、DSMの診断は一般の質問紙調査の結果とは異なるものであるのだ。残念ながら、専門家の間でもDSMの使用に関して時として誤解が発生している。

現在使われているのが、1994年に公表されたDSM-IVのADHDである。ここでもADHDの診断は大きく変更された。不注意、多動性、衝動性と3つの基本症状がすべて当てはまる場合を混合型、不注意のみ当てはまる場合を不注意優勢型、多動性と衝動性のみ当てはまる場合を多動性-衝動性優勢型とした。混合型はDSM-IIIの多動を伴うADDとほぼ一致し、不注意優勢型は多動を伴わないADDと重なる場合が多いと言う。多動性-衝動性優勢型は過去の診断概念と一致しないが、独立して存在する下位分類というより、混合型の幼児型が多いようである。このように、DSM-IVのADHDはDSM-IIIのADDに回帰した概念と言える。

2点補足しておく。7年おきに改定を繰り返してきたDSMであるから、2001年にDSM-Vが出版されるはずであった。しかし、頻りに診断概念が変更されるのでは統計資料としても、実際の臨床においても、一貫性が乏しくなってしまう。また、専門家といえども新しい診断手順に習熟するのに1、2年はかかってしまう。7年おきの改定に異議が唱えられていた。

今書店で目にするのは、DSM-IV-TR(2000)である。米国精神医学会は前述の批判に応じて、DSM-IVの診断基準に変更は加えずに、解説部分のみの改定に留めたDSM-IV-TRを出版した。

すなわち、TRとはText Revisionの略である。いずれDSM-Vは出版されると思われるが、それは両3年以上先のことになるのは確実である。

次に補足しておきたいのは、ADHDの日本語訳である。DSM-III-Rでは注意欠陥多動障害と訳された。次のDSM-IVでは注意欠陥多動性障害と訳された。つまり、「性」があるのがDSM-IV基準で、「性」がないのがDSM-III-R基準となる。

多動性障害-ICD-10の概念

DSM-IVのADHD概念が公表されるほぼ同時期に、WHO（世界保健機関）は国際疾病分類第10版（以下ICD-10）の中で、多動性障害（Hyperkinetic Disorder；HKD）を定義した。ADHDもHKDもその基本症状として不注意、多動、衝動性を挙げている点で変わりはない。若干の差異として、しゃべり過ぎるのをDSM-IVはことばの多動に、ICD-10はしゃべらずにはいられない衝動性に区分している程度である。

より大きな相違点は3つあって、1)ADHDは3つの下位分類があるが、HKDは3つの基本症状を必須としてひとつの診断概念である。2)ICD-10にはHKDと行為障害の両方の基準を満たす、多動性行為障害という概念（DSM-IVにはない）がある。3)ADHDは他の精神障害（不安神経症やうつ状態など）との合併を認めているが、HKDは合併を認めていない。結果として第3の相違点がADHDの方がHKDよりも高頻度となる理由となった（原,1999）。

ADHDの経過と予後

HKDとADHDを比較すると、ADHDがHKDより優れた概念とは言えないが、ADHDの方がより一般化した概念であることは間違いない。従って、今後、ADHDとして説明していく。

後にADHDと診断された子どもの乳幼児期を後方視的に調査すると、ADHD児の約半数は軽度のことばの遅れ（表出性言語障害）を示していて、多動な乳児は必ずしもADHDとなるわけではない。10%程度が乳幼児期も多動であったという。乳児の多動はむしろより重篤な発達障害（自閉症圏障害）を示唆するリスク因子となる。

では、表出性言語障害児はすべてADHDとなるのか？ 一方では学習障害（LD）のリスク因子がことばの遅れであるので、この状態の子どもを乳幼児期に診た場合、ADHDとなるのか、LDとなるのか、ADHDもLDも示すのか、あるいは健全となるのかの区別は困難である。つまり、ADHDの診断は4-5歳にならないと難しい。このことから、最初に言及した、3歳程度幼い子どもがADHDという考え方が理解しやすくなるだろう（原,2001b）。

就学前後のADHDの特徴は多動である。典型例であると、教室から抜け出すこともしばしばである。小学2年になれば、1時限ずっと座っていることはないだろうが、さすがに教室から出て行かなくなる。さらに小学3年になれば、じっと座っているようになるはずだ。これらは自然の経過である。

従来の児童精神医学の考え方からすると、多動がなくなる小学3年（9歳前後）で、ADHDの問題は解消すると思われていた。しかし、最近の予後調査によれば、多動が消失しても衝動性や不注意の問題は成人してもなお当人を悩ませ続ける場合があることがわかってきた。いわゆる大人のADHDという新たな視点である。

しかし、すべてのADHDのある子どもがADHDのまま成人していくのではない。その割合は3分の1程度で、同じく3分の1程度は症状が消失していく。

問題はODDを合併し、さらに行為障害（触法行為や反社会性行動など）へと進展していく例で

ある。我が国では信頼のおける統計資料はないが、米国では、ADHDの約3分の1が、アルコール依存、ギャンブル狂、過剰負債者など、望ましくない大人になっていくと考えられている。このような問題の「兆し」がADHDだとすると、そこからの進展をいかに止めるかが児童期のADHDにかかわる専門職の使命とも言えよう。

ADHDの疫学

1994年に実施された上林らの疫学調査が、ADHDに注目が集まるきっかけのひとつになったことは間違いない。これは地域基盤の調査で、6-10歳の小児の5.3%がADHDの症状を示すことを明らかにした。米国の調査ではおおむね3-7%なので、我が国にもほぼ同じ頻度のADHDの存在が示されたのである。

地域基盤の調査における男女比はおおよそ4対1である。一方、病院基盤の調査では圧倒的に男児優位(9対1)と言われている。前述したように、病院受診にいたるADHDはODDの合併が多い可能性が高く、さらにODDの合併は男児に多いことが知られているからである。

2002年2月から3月にかけて、文部科学省が特別支援教育の対象となる児童生徒の全国調査を実施している。詳細を知りたい読者は文部科学省のホームページ (<http://www.mext.go.jp/>) にアクセスしてみるとよい。

概要を述べる。調査対象児が4万人強で、担任教師が一応のガイドラインに従って判断した結果が示されている。すなわち、LDが疑われる場合が4.5%、HFAの場合は0.8%、そしてADHDの場合は2.5%だったという。

ADHDが疑われる例の頻度が前述の調査よりも低い、小学生ばかりか中学生も含んだ調査(小学生よりも中学生になると頻度は減る)であるので低値となった可能性と、ADHDの症状が

存在するというより、症状のため困難が発生している例の頻度とすれば納得がいくのではなからうか。多くの専門家は、児童生徒の段階で、ある程度の専門的支援が必要となるADHD児童は1%前後と推定している (Bailey & Rice, 1997)。

ADHDは障害か特性か?

脳障害の結果としてADHDが発生することは以前より指摘されていた。例えば、左片麻痺の場合、言語中枢の損傷が顕著でなく、言語発達は比較的保たれているにもかかわらず、多動で不注意で衝動的な脳性麻痺児を経験する。ADHDの責任病巣がどちらかという右大脳半球に存在するという仮説を支持する所見でもある。

鉛中毒の後遺症としての多動症状、複雑部分発作を示すてんかんにもADHDが合併しやすいという指摘、さらに極低出生体重児(出生体重1,500g未満)の30%前後にADHDが発生するという事実がある(原, 2001a)。これらの所見はADHDがある種の脳障害の結果である証拠とも言えよう。

一方、ADHDの頻度が最大5-7%にもなるという数値からすると、すべてを「障害」とするには大き過ぎる。さらに、予後良好群が3分の1になり、家族集積性が高いという最近の遺伝研究の結果(遺伝率からするとADHDの80%は遺伝で説明可能)から、家族の「特性」という解釈も検討はすれとは言えない。祖父も、父親も、そして本人もADHDという家系があってもおかしなく、その一族がまっとうな人生を送るとすると、あえて障害という考えで括る必要もないだろうという反論である。

最近の研究から、児童虐待の行動的的症状とADHDのその近似性にも触れておきたい。すなわち、虐待を受けた子どもたちはいずれも多動で不注意で衝動的になる事実がある。身体的虐待

やネグレクトならば、虐待の有無の判断に行動特徴を加えることはないだろう。しかし、性的虐待の場合、外見上で虐待の有無を判断しにくい場合がある。

また逆に、ADHD児は手のかかる育てにくい子どもであるので、虐待のハイリスク群であるとも言える。

ADHDと実行機能障害

Barkley (2003)によれば、実行機能とは、なにをどのように実行するか能力ではなくて、いつどちらを実行するか判断力であるという。彼の仮説によれば、ADHD（不注意優勢型以外）は実行機能の障害を伴っていることは明らかだといふ。さらにBarkleyは彼のいわゆるハイブリッド仮説の中で、ADHDの本質は自己抑制機能の障害であることを強調し、その結果として実行機能に問題を示すと主張している。

さらに、BarkleyはADHD発生理論の変遷を振り返って、注意障害と捉えた考え方を一応評価しつつも、現在も診断名としてはこの考え方が残っているが、ADHDの実態は「制御（自己抑制）の障害」であることは間違いないとしている。確かに研究者によって、どのような機能障害をADHDの本体とするかのニュアンスの違いはあるだろうが、注意障害より制御障害という点では一致していると言ってよいだろう。

一方、近い将来ADHDという名称が変更されるとは考えにくい。ADHDがHKDより通用する略号となった事実を指摘したが、その例を引くまでもなく、診断名は実態をいかに正確に表現するかで決まるのではなく、いかに一般に広く受け入れられるかで確立していく。その意味で、Barkleyの提案するように、Intention Deficit Disorder（社会的近接未来に対しての自己統制障害）と変更される可能性は少ないと思われる。

薬物治療研究の昨今

遺伝研究と並んで、ADHDの神経化学／分子生物学的研究の成果にも言及しておきたい。ADHDの発生現在注目されているのは、ドーパミン作動性の神経系である。ADHD発生にかかわる系として、ドーパミントランスポーター、D4レセプター、同じくD2レセプターなどが候補に挙がっている。これらの系の問題であるとする、中枢刺激剤の効果が説明しやすくなる。

1937年、American Journal of Orthopsychiatryに短い報告が発表された。その中でBradleyは中枢刺激剤の効果を3点示している。第1に授業への取り組みの改善である。第2に情緒面（我慢強さ）の改善である。そして、第3に多動の減弱である。興味深いのは、中枢刺激剤の効果は頭痛の治療に用いられている際に偶然発見された点と、Bradleyは学習面の改善を強調して、中枢刺激剤の多動への抑制効果はより慎重な検討が必要と結論づけている点である。

中枢刺激剤の使用の原則

中枢刺激剤の効果は非特異的であることをまず強調したい。ただし、重度遅滞例には抗精神病薬（メジャー・トランキライザー）の方が効果的であることがわかっている。中枢刺激剤は事前に効果の有無を推測することは困難で、「使ってみなければわからない」薬剤である。つまり、自閉症であっても、健康児であっても中枢刺激剤によって活動量が減少することはありうるのだ。

我が国で使用可能な中枢刺激剤としては、Methylphenidate（以下リタリン）と、リタリンよりも長時間（6－8時間）効果が持続するPemolineがある。なお、Pemolineは肝機能障害例の報告があったためか、世界的に見てもあまり使用されていないようである。

リタリンの効果は劇的である。おそらく有効例ならば3日も服用するならばその効果が確認できるだろう。ただし、いくら有効でもADHDの診断にリタリンを使用することはできない。つまり、リタリンが有効だからADHDだとは言えない。ADHDへのリタリンの有効率は多くて80%程度であるから、リタリンが無効であるからといって、ADHDを否定できない。

投与時期については今後研究が進み、より年齢の若い例への使用が開始されるであろうが、現状では6歳前後が妥当な時期とされている。おそらく3歳以前では効果を示さないだろうし、また、薬剤使用の必要もないだろう。

リタリンの適量は個人差が大であるので、適量を決定するために、徐々に増量する方法をとる。1回量5mgから始めて5mgごとに増量していく。上限は定められているわけではないが、一応の目安として1mg/kg/日としている。経験的には、この量を越えなければ、重篤の副作用は起こりにくいと考えているからだ。

リタリンの効果は4-5時間程度なので、学童の場合、朝服用し、午後の授業に集中を要するならば、午後にも服用する。これで学校での生活を一応カバーできるはずである。なお、給食の後に服用させるためには、担任からの声かけなどの支援がないと忘れてしまって実行できないこともある。また、夕方服用しないのは、副作用として不眠が想定されるからである。

最近の考え方からすると、学校生活を満遍なくカバーするのではなく、「必要な時に必要な量」とするのが妥当となろう。例えば、算数が苦手、散漫になるとミスが多く、取り組むまでに時間がかかるとなると、その前に一定量を服用する。算数の時間に集中できればよいのである。同様の考え方で、放課後の塾の時間、散髪の時間、クラブ活動などの前に服用してもよい。

リタリンの副作用

薬効が薄れてくる時間帯、夕方が多いが、むしろ活動量が増え、若干の興奮状態が認められることがある。リバウンド現象である。リバウンド現象は個人差が顕著で、出現する例とそうでない例がはっきりしている。リバウンド現象には、投与総量を減少させる対策と、逆に少量を追加投与するそれがあるが、大部分は前者で対応することが多い。

実際に体重が減少することは極めてまれだが、食欲低下は比較的多く認められる副作用である。給食の食べ方を観察するとよくわかる。しかし、その分夕食時に食事の量が増えるので、一日量としては同様に体重も順調に増加していく。しかし、身長伸びの低下が時として出現することがある。

中枢刺激剤の連用で身長伸びが停滞するのではないかという指摘がされて、その原因の検索と具体的対応が検討された。原因は食欲の低下と成長ホルモンの分泌抑制が疑われたが、現在でも決定的な確証は得られていない。

身長伸びを取り戻すために、SaferとAllen(1975)は、夏期休暇中の治療の休止を提案した。事実、休薬すると身長伸びが回復する例は存在した。このドラッグホリディの考え方は拡張されて、筆者の場合、原則、週末や休日には服薬を中止するように指導している。

ご存じのように、リタリンは覚醒剤類似の構造を持ち、薬物依存例の不正使用の報告も散見する。ADHDへの保険適応はなく、主治医の責任のもとで処方可能な薬剤であるので、慎重な使用が求められている。求められたからといって安易に処方してしまうのは謹むべきと考える。筆者の場合、4週間分を処方量上限と自主規制し、次の診察の際には、必ず残存薬剤量を確認するようにしている。なお、米国の報告によれば、治療のためリタリンを服用していた例が薬物依存症になった

という報告はないが、薬物依存症患者がリタリンを求めることは有り得る(杉山,原;2003)。

中枢刺激剤の効果とその限界

リタリンの有効例でまず気づくことは、書字の改善である。当然、集中力が増してその持続時間も長くなる。週末の小テストの成績の向上は確かである。行動面でも、教室内でその特徴を見つけ出そうとしても、健常児と見分けられなくなる。

一方、リタリンは教師ではないので、まだ学習していないことが急に理解できるようにはならない。学習の遅れもすぐ取り戻せるとは限らない。整理整頓や友達付き合いも苦手のままである。特に問題視されてきたのは、長期的な適応を見てみると、中枢刺激剤への反応の善し悪しが予後を左右しないことである(Garber, Garber & Spizman; 1996)。

先にリタリンの効果は劇的だと述べた。しかし、正確には初期効果は劇的であるが、長期間の使用の際の客観的効果判定が難しい。たいていは登校している時間帯に効果を示しているはずで、親が観察しうる時間帯に効き目を確認することができない。そこで、担任教師にチェックリストの記入を依頼し、その結果で判定しようとするのだが、詳しくすぎると頻回に実施できない。逆に、簡単過ぎると効果判定に疑問が出てしまう。確実性と信頼性の両方に優れた評価方法の開発が望まれている。

思春期に発生しやすいことであるが、親、教師、主治医などの関係者は薬物治療の有効性を一致して認めていても、唯一本人だけが「無効」を強く主張する場合がある。このような例が発生する原因の解析は今後の課題となるが、思春期以降は本人が薬物治療を選択するか否かを決めるので、このような場合は止むなく薬物治療は中止となってしまう。

最後に、種々異論もあるが、チックの合併例とけいれん性疾患の既往例にリタリンを使用する場合はより慎重であるべきことを指摘したい。なぜなら、リタリンによるチックの増悪とけいれんの誘発効果が報告されているからである。

参考文献

Bailey J & Rice D Eds: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Medical, Psychological and Educational Perspectives. The Australian Association of Special Education Inc, NSW, 1997.

Garber S, Garber M & Spizman R ; Beyond Ritalin. HarperCollins, 1996

原仁(1999)注意欠陥・多動性障害の概念と診断. 発達障害研究, 21 : 159-170.

原仁(2001a)第三章. ADHDの研究. 3. 脳の発達とADHD-極低出生体重児の追跡研究から-. 中根晃編: ADHD臨床ハンドブック. 金剛出版, 東京, pp.202-212.

原仁(2001b)AD/HDと学習障害(LD).精神科治療学, 17 : 155-161, 2002.

原仁(2002)行動の問題の理解と支援-特別支援教育の視点から-. LD研究, 11 : 82-89.

ラッセル・A・パークリィ(2003)ADHDの理論と診断-過去・現在・未来-. 発達障害研究, 24 : 357-376.

杉山登志郎,原仁: 特別支援教育のための精神・神経医学. 学研, 東京, 2003.

高橋三郎,大野裕,染矢俊幸訳: DSM-IV-TR. 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 2002.

3760 words in text, 2 figures and 3 tables
Delayed Automatic Detection of Change in Speech Sounds in Adults with Autism:
A Magnetoencephalographic Study

Kiyoto Kasai^a, Ohiko Hashimoto^b, Yuki Kawakubo^a, Masato Yumoto^c, Satoru Kamio^a, Kenji Itoh^d,
Ichiro Koshida^e, Akira Iwanami^f, Kazuyuki Nakagome^g, Masato Fukuda^h, Hidenori Yamasue^a,
Haruyasu Yamadaⁱ, Osamu Abeⁱ, Shigeki Aokiⁱ, Nobumasa Kato^a
(Accepted for publication, Clinical Neurophysiology [CLINPH-D-04-00299R2])

^a Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

^b Child and Adolescent Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

^c Department of Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

^d Department of Cognitive and Speech Sciences, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

^e School of Bionics, Tokyo University of Technology, Tokyo, Japan

^f Department of Medical Technology, Aino University, Osaka, Japan

^g Department of Psychiatry, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

^h Department of Psychiatry and Human Behavior, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan

ⁱ Department of Radiology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Abbreviated running title: MEG study of phonetic mismatch in autism

Key words: Autism; Magnetoencephalography (MEG); Mismatch negativity (MMN); Phoneme; Speech sound; Tone; Vowel

Corresponding author:

Kiyoto Kasai, M.D., Ph.D.

Address: Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

Tel: +81-3-5800-9263

Fax: +81-3-5800-6894

E-mail: kasaik-tky@umin.ac.jp

Delayed Automatic Detection of Change in Speech Sounds in Adults with Autism:
A Magnetoencephalographic Study

Key words: Autism; Magnetoencephalography (MEG); Mismatch negativity (MMN); Phoneme; Speech sound; Tone; Vowel

Abstract

Objective: Autism is a form of pervasive developmental disorder in which dysfunction in interpersonal relationships and communication is fundamental. This study evaluated neurophysiological abnormalities at the basic level of language processing, i.e., automatic change detection of speech and non-speech sounds, using magnetoencephalographic recording of mismatch response elicited by change in vowels and tones.

Methods: The auditory magnetic mismatch field (MMF) was evaluated in nine adults with autism and 19 control subjects using whole-head magnetoencephalography. The MMF in response to the duration change of a pure tone or vowel /a/ and that in response to across-phoneme change between vowels /a/ and /o/, were recorded.

Results: The groups were not significantly different in MMF power under any conditions. However, the autism group showed a left-biased latency prolongation of the MMF particularly under the across-phoneme change condition, and this latency delay was significantly associated with greater symptom severity.

Conclusions: These results suggest that adults with autism are associated with delayed processing for automatic change detection of speech sounds. These electrophysiological abnormalities at the earliest level of information processing may contribute to the basis for language deficits observed in autism.

Significance: These results provide the first evidence for delayed latency of phonetic MMF in adults with autism.

Key words: Autism; Magnetoencephalography (MEG); Mismatch negativity (MMN); Phoneme; Speech sound; Tone; Vowel

Introduction

Autism is a pervasive developmental disorder associated with aberrant social skills, deficient language, abnormal attention, and stereotyped repetitive behaviors (American Psychiatric Association, 1994). Fundamental cognitive deficits in autism are characterized by a lack of normal attentional preference to socially-relevant stimuli (Rapin, 1997). For example, individuals with autism spent more time looking at objects and less time looking at people (Swettenham et al., 1998). Moreover, children with autism oriented more poorly to social (both speech and nonspeech) than to nonsocial stimuli (Dawson et al., 1998). However, brain functional basis for deficits in socially-relevant auditory stimuli such as speech sounds in autism has been poorly understood. At the earliest stage, i.e., the level of auditory sensory processing, speech sound processing requires the discrimination of phonemes; a process that requires the categorization of the simplest unit of speech sounds according to their acoustic features. Such a process can be indexed by the auditory mismatch negativity (MMN) elicited by speech sounds (Näätänen et al., 2001).

The MMN or its magnetic counterpart (magnetic mismatch field; MMF) is an event-related potential (ERP) or magnetic field peaked at approximately 100–200 msec after the onset of a physically deviant auditory stimulus in identical and repeated sequence (Näätänen et al., 1978; Hari et al., 1984). Näätänen (1992) note that MMN (MMF) reflects the detection of mismatches between the deviant stimuli and the neural trace encoding the physical features of the standard stimuli and that MMN (MMF) can be elicited even under passive conditions when subjects ignore the stimuli entirely. Thus, MMN (MMF) can be considered an index of the process of automatic detection of acoustic change in humans. A number of researchers have recently extended their investigations into MMN (MMF) in response to speech sound discrimination (reviewed in Näätänen, 2001). Magnetoencephalography (MEG) (Näätänen et al., 1997; Alho et al., 1998a; Rinne et al., 1999; Koyama et al., 2000) and positron emission tomography (PET) (Tervaniemi et al., 2000) studies have demonstrated that the left auditory cortex is predominantly activated during the automatic processing of speech sounds (vowel or consonant–vowel syllables) in normal subjects. Moreover, Kraus (1998) suggested that phonetic MMN showed an increase as a result of cognitive discrimination training; thus it may be an index of language-related plasticity in the central nervous system.

A review of the previous literature on MMN or MMF in individuals with autism, identified five studies that employed ERPs (MMN) (Kemner et al., 1995; Seri et al., 1999; Gomot et al., 2002; Čeponienė et al., 2003; Ferri et al., 2003) and one that employed MEG (MMF) (Tecchio et al., 2003); the results of these studies are mixed (reviewed and discussed in detail in the discussion section). The subjects in all five ERP studies were children with autism, and the MEG study by Tecchio et al. employed autism individuals with a broader range of ages (8–32 years). Moreover, only two ERP studies (Kemner et al., 1995; Čeponienė et al., 2003) used speech sounds to elicit MMN: Kemner et al. (1995) reported preserved MMN amplitude in response to change between /ay/ and /oy/ sounds in children with autism; however, no analysis of latency data was reported; Čeponienė et al. (2003) reported intact MMN amplitude and latency elicited by change in vowels as well as simple and complex tones in children with autism. Thus, to date, no studies have evaluated MMN/MMF specifically in adults with autism; no studies have used MEG to record mismatch response to speech sounds in autism. Importantly, no studies have explored the relationship between MMN/MMF indices and clinical symptoms in autism. Additionally, all 5 studies that evaluated tonal MMN/MMF in autism (Seri et al., 1999; Gomot et al., 2002; Čeponienė et al., 2003; Ferri et al., 2003; Tecchio et al., 2003) measured mismatch response to frequency change (frequency MMN/MMF), with none of them assessing MMN/MMF in response to duration change of tones (duration MMN/MMF).

Accordingly, the goal of this study was to investigate, using a whole-head MEG, whether

or not a reduction and/or latency prolongation in magnetic mismatch field elicited by across-category change of speech sounds is present in adults with autism. Additionally, we also measured duration MMF using tonal and vowel stimuli. The use of a whole-head MEG instead of a scalp EEG has two advantages. First, the use of a whole-head MEG enables independent investigation of left and right hemispheric functions, because, in contrast to electrical fields, magnetic fields are not influenced by intervening tissues of different conductivities. Second, MEG selectively detects electrical currents tangential to the scalp, whereas EEG is more sensitive to radially oriented currents. Thus, MMF generated in the superior temporal plane constituting the auditory cortex could be selectively detected by MEG recording, while MMF from other generators such as the frontal component (Giard et al., 1990; Alho et al., 1994; Alain et al., 1998; Kasai et al., 1999; Umbricht et al., 2000; Liasis et al., 2001), having preferentially radially-oriented currents (Giard et al., 1990; Kasai et al., 1999), is largely filtered out.

Methods

Subjects

Nine right-handed (Edinburgh Inventory [Oldfield, 1971] with laterality index ≥ 0.8 as the cut-off for right-handedness) adults with autism were recruited from the Outpatient Clinic, Department of Neuropsychiatry, University Hospital of Tokyo, Japan. Six were male and three were female, and the mean age was 27.2 [SD=7.7]. Nineteen age-, gender-, and handedness-matched healthy subjects (mean age=27.3, SD=7.0; 13 males and 6 females) participated in the study. Diagnosis of autism was made according to the DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) criteria for autistic disorder and confirmed using the Childhood Autistic Rating Scale-Tokyo Version (CARS-TV) (Kurita et al 1989) administered by an experienced child psychiatrist (O.H.). Scores for all subjects in the patient group (Mean=33.7 [SD=1.2]) were above the cut-off point of > 27 for adult criteria of autism (Mesibov et al., 1989). All subjects with autism were able to construct three-word sentences. Patient's IQs (mean=57.2 [SD=15.0]) were evaluated using the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) (Wechsler, 1981; Japanese standardized version, Shinagawa et al., 1990) or the Tanaka-Binet Intelligence Scale (Japanese standardized version of the Stanford-Binet test, Tanaka Institute for Education, 1987) (Table 1). No individuals with autism showed current electroencephalogram (EEG) abnormalities. One subject had a history of generalized tonic-clonic seizures in childhood, although no epileptiform EEG activities had been previously detected. Six of the individuals were treated with neuroleptics to reduce the occurrence of disabling self-injurious behavior. Mean haloperidol equivalent dose (Inagaki et al., 1999a) was 1.0 mg/day (SD=1.1). These six individuals also received anticholinergic drugs; mean biperiden equivalent dose (Inagaki et al., 1999b) of 0.89 mg/day (SD=0.78), to prevent the occurrence of Parkinsonism secondary to the neuroleptics. No symptoms of Parkinsonism were clinically observed. No individuals with autism received anxiolytics or hypnotics, but two were treated with sodium valproate (600 mg/day) as a mood stabilizer.

The first language of all participants in both groups was Japanese. The exclusion criteria for both groups were a history of electroconvulsive therapy, neurological illness, traumatic brain injury with any known cognitive consequences or loss of consciousness for more than 5 minutes, substance use or addiction, and presence of hearing or vision impairment. No individuals with autism showed evidence of tuberous sclerosis. An additional exclusion criterion for the control group was a history of psychiatric disease in themselves, or a family history of axis I disorder in their first-degree relatives.

This study was approved by the Ethical Committee of the Faculty of Medicine, University of Tokyo. After a complete explanation of the study, written informed consent was obtained from all of the control subjects. Written informed consent was also obtained from all of the autism participants as well as from their parents.

Please insert Table 1 about here.

Task procedures

The subjects were presented with sequences of auditory stimuli consisting of standard (probability = 90%) and deviant ($p = 10\%$) stimuli delivered randomly, except that each deviant stimulus was preceded by at least one standard stimulus. The interstimulus interval (ISI) was 510 ± 20 msec. The stimuli were delivered binaurally through plastic tubes. The subjects were instructed to watch a silent film to help distract them from the stimuli.

The experiment consisted of three conditions. The first condition was to elicit MMF in response to a duration decrement of pure-tone stimuli (tone-duration condition; standard, 100-msec duration; deviant, 50-msec duration). The second condition was to elicit MMF in response to a duration decrement of vowel stimuli (phoneme-duration condition; standard, Japanese vowel /a/ with a 150-msec duration; deviant, /a/ with a 100-msec duration). The last condition was to elicit MMF in response to a vowel across-category change (across-phoneme condition; standard, Japanese vowel /a/ with a 150-msec duration; deviant, /o/ with a 150-msec duration). These vowel stimuli were spoken by a native-Japanese-speaking actor, digitized using the NeuroStim system (NeuroScan Inc., U.S.A.), and edited to have a duration of 100 or 150 msec, loudness of 70 dB SPL and rise/fall time of 10 msec. The frequency spectra for the vowels were as follows: /a/, formant (F) 0 = 140 Hz, F1 = 760, F2 = 1250, F3 = 2750, and F4 = 3600; /o/, F0 = 140 Hz, F1 = 480, F2 = 770, F3 = 2820, and F4 = 3600. The order of the three conditions was counterbalanced across the subjects.

Data collection and processing

The recording and analysis procedures were the same as those described elsewhere (Kasai et al., 2001;2002;2003). Magnetic fields were recorded in a magnetically shielded room (NKK Plant Engineering Co., Japan) with a 122-channel magnetometer (Neuromag Ltd., Finland; Knuutila et al., 1993). This whole-head magnetometer consists of 61 dual-sensor units, each with two orthogonal planar gradiometers for recording maximal signals directly above the source (Hämäläinen et al., 1993). The subjects sat on a chair with their head inside the helmet-shaped magnetometer. The position of the magnetometer with respect to the head was determined at the beginning of the task under each condition by recording the magnetic fields produced by currents fed into three indicator coils at predetermined locations on the scalp. The locations of these coils in relation to the preauricular points and nasion were determined with an Isotrak 3D-digitizer (Polhemus TM, U.S.A.) before the start of the experiment. One electrode was placed at the outer canthus and another one below the left eye to monitor eye movements.

MEG epochs were averaged separately for standard and deviant stimuli online. The duration of the averaging period was 512 msec, including a 64-msec prestimulus baseline. The recording band-pass was 0.03–100 Hz, with a sampling rate of 500 Hz. The first 10 stimuli were automatically excluded from averaging. Epochs coinciding with electrooculogram movement or MEG exceeding $150 \mu\text{V}$ or 3000fT/cm were also excluded from averaging. Each condition lasted until 100 deviant stimuli without contamination of artifacts were acquired. Averaged responses were digitally filtered with a band-pass of 1–30 Hz.

MMF measurement

For each subject in each condition, equivalent current dipoles (ECDs) for MMF were calculated primarily according to the method used by Alho et al. (1998b). Briefly, the MMF was determined from the difference curves obtained by subtracting the response to standard stimuli from that to deviant stimuli. ECDs were then determined using a least-squares fit at 2-msec intervals from 100

msec to 250 msec. The calculation was performed separately for each hemisphere (a subset of 44 channels over the temporal brain areas), utilizing a spherical head model in which the center of the model sphere was placed 45 mm above the origin of the coordinate system (Alho et al., 1998b). ECDs with a maximal goodness of fit (GOF) $\geq 60\%$ were included in the analysis. In this procedure, we reduced the number of channels to 28–43 when the dipole was not calculated or a certain channel had a considerable number of artifacts. The mean GOFs under the three conditions and in the two hemispheres ranged from 78.3%–85.7% for the autism group and 72.5%–85.7% for the control group, and did not differ between groups for any condition or hemisphere (Mann–Whitney’s U-test, p ’s > 0.23)

The subjects for whom ECDs were not reliably calculated for at least one hemisphere were 6/19 for the control group and 9/9 for the autism group. In the control group, visual inspection of the signals for these cases indicated that MMF was strongly lateralized to one hemisphere, possibly resulting in the failure to calculate ECDs in the other hemisphere. In the autism individuals, there were no gross artifacts or noises superimposed on averaged response curves that would account for the failure to calculate ECDs. In theory, the ECD is stronger when neuronal activities are synchronized and regionalized (Kasai et al., 2002, 2003). Thus, an alternative explanation for the failure to calculate ECDs may be that some individuals with autism had deficits in the synchronization and regionalization of the neuronal population involved in MMF generation.

To utilize the data of all the subjects in the statistical analyses, the magnitude of MMF responses was reassessed by applying global field power (GFP; Lehmann and Skrandies, 1980) to the analysis of MEG data (magnetic counterpart of GFP [mGFP]; Kreitschmann–Andermahr et al., 1999; Rosberg et al., 2000; Kasai et al., 2001, 2002, 2003). First, for each subject, the mGFP was calculated separately for each condition and hemisphere using the same 44 channels as those used in the dipole analysis. In this procedure, the number of channels was reduced to 28–43 when a certain channel had a considerable number of artifacts. The peak latency of MMF for each subject was determined based on the individual mGFP curve as a function of time. Second, the grand mean mGFP curves were plotted. The MMF power for each subject was then determined as the mean mGFP within a 100-msec window around the peak latency of the grand mean mGFP. This 100-msec window was chosen because it was within the length of clear evocation of MMF (Fig. 2). Our previous studies have shown the mGFP power/latency to be a good substitute for ECD strength/latency (Kasai et al., 2001, 2002, 2003).

Statistical analysis

Group differences in dipole strength and location were tested using Mann–Whitney U test. The t tests were performed for the group comparison of MMF power or latency for each condition and hemisphere. Since there were 12 multiple comparisons, the level for significance was set at $p=0.0042$ (Bonferroni correction). Moreover, since there was unequal sample size and, in two conditions unequal variance (Levene’s test for equality of variance; tone–duration, left hemisphere: $p=0.02$; phoneme–duration, left hemisphere: $p=0.008$; other conditions: $p>0.28$) between the groups, we also performed non-parametric Mann–Whitney U test for confirmation purpose. Spearman’s rho was calculated for correlations between MMF indices and total CARS scores in the autism group. Additionally, Spearman’s correlations between MMF indices and age (for each of both groups), IQ scores (autism group only) or neuroleptics and anticholinergic dose (autism group only) were calculated to test for potential confounding status of these indices.

Results

Dipole analysis

An example of dipole locations superimposed on a subject's magnetic resonance imaging is shown in Figure 1. For this subject, MMF for each condition was located in the vicinity of the posterior superior temporal gyrus in each hemisphere, coinciding with previous reports on source localization of MMF in response to pure tones (Alho et al., 1998b) or speech sounds (Alho et al., 1998a).

Please insert Figure 1 about here.

Group differences in dipole strengths or locations were not statistically significant for any condition or hemisphere after Bonferroni correction (the level of significance was $p=0.002$; 24 comparisons) (Table 2).

Please insert Table 2 about here.

MMF power and latency

Please insert Table 3 and Figure 2 about here.

The t-tests showed that the autism group was associated with significantly delayed latency of MMF under the across-phoneme condition in the left hemisphere ($t[26]=3.11$, $p=0.004$) (Table 3). Additionally, we also found a trend-level significance under the These results were confirmed by Mann-Whitney U test which showed a significance in the left hemisphere of across-phoneme condition ($Z=-2.46$, $p=0.014$), while other conditions/hemisphere did not reach significance ($p>0.07$).

Correlational analyses

Autism individuals' MMF latency in the left hemisphere under the across-phoneme condition showed a significant positive correlation with scores for CARS ($\rho=0.672$, $N=9$, $p=0.047$). Importantly, MMF latency in the left hemisphere under the across-phoneme condition in the autism group was not significantly correlated with age ($\rho=-0.126$, $N=9$, $p=0.75$), IQ ($\rho=-0.285$, $N=9$, $p=0.46$), or dose of medication (neuroleptics: $\rho=0.173$, $N=9$, $p=0.66$; anticholinergic drugs: $\rho=0.419$, $N=9$, $p=0.26$).

Additional significant results were as follows: control subjects' MMF power under the across-phoneme condition showed a significant negative correlation with age (left hemisphere: $\rho=-0.552$, $N=19$, $p=0.014$; right hemisphere: $\rho=-0.693$, $N=19$, $p=0.001$); autism individuals' MMF latency in the right hemisphere under the phoneme-duration condition showed a significant negative correlation with IQ ($\rho=-0.689$, $N=9$, $p=0.04$); patient's MMF latency in the left hemisphere under the phoneme-duration condition showed a significant negative correlation with neuroleptic dose ($\rho=-0.676$, $p=0.046$) and anticholinergic drugs ($\rho=-0.698$, $p=0.037$).

Discussion

The present findings represent the first physiological evidence, derived from whole-head MEG, of delayed automatic processing of change in speech sounds predominantly in the left temporal area in adults with autism. Moreover, to our knowledge, this is the first study that linked MMN/MMF abnormalities to clinical severity in autism. This study suggests that language-related dysfunction in autism may be present at the early stage of auditory processing of relatively simple stimuli such as phonemes, and not just at stages involving higher-order semantic processes. In this study, the autism group showed neither abnormal power nor lateralization for any type of MMF, while MMF latency was prolonged in the left hemisphere during across-category change detection of vowels.

Although conclusions must be speculative, it may be that adults with autism have difficulties in rapid evaluation of change in speech sounds, particularly that mediated in the left auditory cortex. These results are also consonant with PET (Zilbovicius et al., 2000; Boddaert et al., 2003) and single photon emission computed tomography (Hashimoto et al., 2000; Ohnishi et al., 2000) studies that report temporal lobe hypoperfusion in autism.

Additionally, the results of the present study indicate that adults with autism did not show marked deficits in duration MMN in response to tones and vowels, although this discussion should be regarded as tentative since there appeared to be a statistically non-significant difference in the left hemisphere. Since no previous study has measured duration MMN/MMF in autism, future studies should assess not only frequency MMN/MMF but also duration MMN/MMF to confirm our findings. Moreover, some electrophysiological studies have suggested abnormalities in temporal lobe auditory processing as reflected by N1 component in response to tones (e.g., Lincoln et al., 1995; Bruneau et al., 1999), although a direct comparison between N1 and MMN components should be cautioned as they reflect different aspects of sound processing. Some hemodynamic studies have also reported temporal lobe hypoperfusion in the resting state, which indicate overall dysfunction in the auditory cortex (Hashimoto et al., 2000; Ohnishi et al., 2000; Zilbovicius et al., 2000). Our design did not test the hypothesis that the auditory cortex dysfunction in autism is speech-sound specific, which should be tested in future studies.

The present study found a group difference in MMF latency, but not in MMF power. Previous findings from MMN/MMF studies in autism have been mixed. Three studies reported preserved MMN amplitude (Kemner et al., 1995; Gomot et al., 2002; Čeponienė et al., 2003), two studies reported reduced MMN/MMF amplitude/power (Seri et al., 1999; Tecchio et al., 2003), and one study reported enhanced MMN in autism (Ferri et al., 2003). As for latency, only Seri et al. (1999) reported prolonged latency of MMN in response to tones, whereas Gomot et al. (2002) reported shorter latency of tonal MMN in children with autism. The interpretation of Seri et al. study should be done with caution, since they tested subjects with tuberous sclerosis, which is not a typical case of autism. Gomot et al. explained their shorter tone-MMN latency by an overlap with an early P3a component. Moreover, Gomot et al. used frequency changes in pure tones, while our study used duration changes in pure tones and vowels and phoneme changes in vowels. This difference in the type of stimuli may partly explain the difference in results between the two studies. Two other studies reported intact MMN latency (Čeponienė et al., 2003; Ferri et al., 2003), and the remaining two provided no information on latency findings (Kemner et al., 1995; Tecchio et al., 2003). Čeponienė et al. (2003) found no differences between autistic and control children in MMN elicited by speech sound changes. The subjects of our study were adults, while the subjects of theirs were children. Delayed latency of MMN in response to speech sounds may be more evident in adults with autism, possibly due to a lack of normal development of specialization (or functional plasticity) for processing of speech sounds.

To our knowledge, the present study is the first to demonstrate a significant association between mismatch abnormalities and clinical symptoms in autism. However, due to a small sample size and a restricted range of CARS scores in our sample, the results should be regarded as tentative. Future studies should clarify how MMN/MMF abnormalities are related to specific cognitive profiles and social and communication problems, in individuals with autism.

Some other methodological issues in the current study need to be commented upon. Firstly, a follow-up experiment employing children with autism should be conducted to generalize our findings. Secondly, the subject group was not restricted to high-functioning autism individuals to match IQ to healthy subjects, nor was there an IQ-matched (intellectually disabled) control group. However, since MMF indices were not significantly correlated with IQ, employing low-functioning subjects may not have produced marked confounds in the interpretation of our findings. However, since previous studies have shown lower amplitude of phonetic MMN in subjects

with learning disabilities (Bradlow et al 1999) and in those with intellectual disabilities (Kaga et al 1999), future studies should employ individuals with learning and intellectual disabilities as a control group to clarify whether the present findings are specific to autism. Thirdly, although we found a significant negative correlation between dose of medication and some of the MMF latency indices, these correlations were not in a predicted direction. These results should not be considered to be definitive, however, since 1) the sample size is small and 2) uncorrected *p*'s of 0.046 and 0.037 may not remain significant after a correction for multiple statistical comparisons.

In conclusion, this study, using a whole-head MEG, provides physiological evidence for delayed processing of change in speech sounds in the left auditory cortex in adults with autism. Our next goal will be to elucidate the relationship of this physiological abnormality of speech sounds at the basic level with higher-order communication deficits in autism.

Acknowledgement

This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C12670928 to Drs. Kasai, Iwanami, and Itoh) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan. The authors gratefully thank Dr. Mark Rogers for his helpful comments and English editing on the manuscript.

References

- Alain C, Woods DL, Knight RT. A distributed cortical network for auditory sensory memory in humans. *Brain Res* 1998; 812: 22–37.
- Alho K, Woods DL, Knight RT, Näätänen R. Lesions of frontal cortex diminish the auditory mismatch negativity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 353–362.
- Alho K, Connolly JF, Cheour M, Lehtokoski A, Huottilainen M, Virtanen J, Aulanko R, Ilmoniemi RJ. Hemispheric lateralization in preattentive processing of speech sounds. *Neurosci Lett* 1998a; 258: 9–12.
- Alho K, Winkler I, Escera C, Huottilainen M, Virtanen J, Jääskeläinen IP, Pekkonen E, Ilmoniemi RJ. Processing of novel sounds and frequency changes in the human auditory cortex: magnetoencephalographic recordings. *Psychophysiology* 1998b; 35: 211–224.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.
- Boddaert N, Belin P, Chabane N, Poline J-B, Barthélémy C, Mouren-Simeoni M-C, Brunelle F, Samson Y, Zilbovicius M. Perception of complex sounds: abnormal pattern of cortical activation in autism. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2057–2060.
- Bradlow AR, Kraus N, Nicol TG, McGee TJ, Cunningham J, Zecker SG, Carrell TD. Effects of lengthened formant transition duration on discrimination and neural representation of synthetic CV syllables by normal and learning-disabled children. *J Acoust Soc Am* 1999; 106: 2086–2096.
- Bruneau N, Roux S, Adrien JL, Barthélémy C. Auditory associative cortex dysfunction in children with autism: evidence from late auditory evoked potentials (N1 wave-T complex). *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1927–1934.
- Čeponienė R, Lepistö T, Shestakova A, Vanhala R, Alku P, Näätänen R, Yaguchi K. Speech-sound-selective auditory impairment in children with autism: they can perceive but do not attend. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5567–5572.
- Dawson G, Meltzoff AN, Osterling J, Rinaldi J, Brown E. Children with autism fail to orient to naturally occurring social stimuli. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 479–485.
- Ferri R, Elia M, Agarwal N, Lanuzza B, Musumeci SA, Pennisi G. The mismatch negativity and the P3a components of the auditory event-related potentials in autistic low-functioning subjects. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1671–1680.
- Giard MH, Perrin F, Pernier J, Bouchet P. Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology* 1990; 27: 627–640.
- Gomot M, Giard M-H, Adrien J-L, Barthelemy C, Bruneau N. Hypersensitivity to acoustic change in children with autism: electrophysiological evidence of left frontal cortex dysfunctioning. *Psychophysiology* 2002; 39: 577–584.
- Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi R, Knuutila J, Lounasmaa OV. Magnetoencephalography: theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys* 1993; 65: 413–497.
- Hari R, Hämäläinen M, Ilmoniemi R, Kaukoranta E, Reinilainen K, Salminen J, Alho K, Näätänen R, Sams M. Responses of the primary auditory cortex to pitch changes in a sequence of tone pips: neuromagnetic recordings in man. *Neurosci Lett* 1984; 50: 127–132.
- Hashimoto T, Sasaki M, Fukumizu M, Hanaoka S, Sugai K, Matsuda H. Single-photon emission computed tomography of the brain in autism: effect of the developmental level. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 416–420.
- Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of neuroleptics. In: Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G, Yoshio T, Nakamura H, Yamauchi T, editors. *Dose equivalence of psychotropic drugs*. Tokyo: Seiwa Publishers, 1999a: 11–60 (in Japanese).
- Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of neuroleptics. In: Inagaki A, Inada T,

- Fujii Y, Yagi G, Yoshio T, Nakamura H, Yamauchi T, editors. Dose equivalence of psychotropic drugs. Tokyo: Seiwa Publishers, 1999b: 61-76 (in Japanese).
- Kaga M, Inagaki M, Uno A. Auditory verbal and non-verbal mismatch negativity (MMN) in patients with severe motor and intellectual disabilities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999; 49: 194-198.
- Kasai K, Nakagome K, Itoh K, Koshida I, Hata A, Iwanami A, Fukuda M, Hiramatsu K-I, Kato N. Multiple generators in the auditory automatic discrimination process in humans. *Neuroreport* 1999; 10: 2267-2271.
- Kasai K, Yamada H, Kamio S, Nakagome K, Iwanami A, Fukuda M, Itoh K, Koshida I, Yumoto M, Iramina K, Kato N, Ueno S. Brain lateralization for mismatch response to across- and within-category change of vowels. *Neuroreport* 2001; 12: 2467-2471.
- Kasai K, Yamada H, Kamio S, Nakagome K, Iwanami A, Fukuda M, Yumoto M, Itoh K, Koshida I, Abe O, Kato N. Do high or low doses of anxiolytics and hypnotics affect mismatch negativity in schizophrenic subjects? An EEG and MEG study. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 141-150.
- Kasai K, Yamada H, Kamio S, Nakagome K, Iwanami A, Fukuda M, Yumoto M, Itoh K, Koshida I, Abe O, Kato N. Neuromagnetic correlates of impaired automatic categorical perception of speech sounds in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 59: 159-172.
- Kemner C, Verbaten MN, Cuperus JM, Camfferman G, van Engeland H. Auditory event-related brain potentials in autistic children and three different control groups. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 150-165.
- Knuutila JET, Ahonen A, Hämäläinen MS, Kajola MI, Laine PP, Lounasmaa OV, Parkkonen LT, Simola JT, Tesche CD. A 122-channel whole-cortex SQUID system for measuring brain's magnetic field. *IEEE Trans Magn* 1993; 29: 3315-3320.
- Koyama S, Gunji A, Yabe H, Oiwa S, Akahane-Yamada R, Kakigi R, Näätänen R. Hemispheric lateralization in an analysis of speech sounds: left hemispheric dominance replicated in Japanese subjects. *Brain Res Cogn Brain Res* 2000; 10: 119-124.
- Kraus N. Speech sound representation, perception, and plasticity: a neurophysiological perspective. *Audiol Neurootol* 1998; 3: 168-182.
- Kreitschmann-Andermahr I, Rosburg T, Meier T, Volz HP, Nowak H, Sauer H. Impaired sensory processing in male patients with schizophrenia: a magnetoencephalographic study of auditory mismatch detection. *Schizophr Res* 1999; 35: 121-129.
- Kurita H, Miyake Y, Katsuno K. Reliability and validity of the Childhood Autism Rating Scale--Tokyo version (CARS-TV). *J Autism Dev Disord* 1989; 19: 389-396.
- Lehmann D, Skrandies W. Reference-free identification of components of checkboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 48: 609-621.
- Liasis A, Towell A, Alho K, Boyd S. Intracranial identification of an electric frontal-cortex response to auditory stimulus change: a case study. *Brain Res Cogn Brain Res* 2001; 11: 27-233.
- Lincoln AJ, Courchesne E, Harms L, Allen M. Sensory modulation of auditory stimuli in children with autism and receptive developmental language disorder: event-related brain potential evidence. *J Autism Dev Disord* 1995; 25: 521-539.
- Mesibov GB, Schopler E, Schaffer B, Michal N. Use of the Childhood Autism Rating Scale with autistic adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28: 538-541.
- Muller RA, Chugani DC, Behen ME, Rothermel RD, Muzik O, Chakraborty PK, Chugani HT. Impairment of dentato-thalamo-cortical pathway in autistic men: language activation data from positron emission tomography. *Neurosci Lett* 1998; 245: 1-4.
- Muller RA, Behen ME, Rothermel RD, Chugani DC, Muzik O, Mangner TJ, Chugani HT. Brain mapping of language and auditory perception in high-functioning autistic adults: a PET study. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 19-31.

- Näätänen R, Gaillard AWK, Mäntysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol* 1978; 42: 313-329.
- Näätänen R. The mismatch negativity (MMN). In: *Attention and brain function*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1992: 136-200.
- Näätänen R, Lehtokoski A, Lennes M, Cheour M, Huotilainen M, Iivonen A, Vainio M, Alku P, Ilmoniemi RJ, Luuk A, Allik J, Sinkkonen J, Alho K. Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. *Nature* 1997; 385: 432-434.
- Näätänen R. The perception of speech sounds by the human brain as reflected by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent (MMNm). *Psychophysiology* 2001; 38: 1-21.
- Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, Sasaki M. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 2000; 123: 1838-1844.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113.
- Rapin I. Autism. *N Engl J Med* 1997; 337: 97-104.
- Rinne T, Alho K, Alku P, Holi M, Sinkkonen J, Virtanen J, Bertrand O, Näätänen R. Analysis of speech sounds is left-hemisphere predominance at 100-150 ms after sound onset. *Neuroreport* 1999; 10: 1113-1117.
- Rosburg T, Kreitschmann-Andermahr I, Nowak H, Sauer H. Habituation of the auditory evoked field component N100m in male patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 245-254.
- Seri S, Cerquiglioni A, Pisani F, Curatolo P. Autism in tuberous sclerosis: evoked potential evidence for a deficit in auditory sensory processing. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1825-1830.
- Shinagawa F, Kobayashi S, Fujita K, Maekawa H. *Japanese Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. Tokyo: Nihon-bunka-kagakusha publishers, 1990 (in Japanese).
- Swettenham J, Baron-Cohen S, Charman T, Cox A, Baird G, Drew A, Rees L, Wheelwright S. The frequency and distribution of spontaneous attention shifts between social and nonsocial stimuli in autistic, typically developing, and nonautistic developmentally delayed infants. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39: 747-753.
- Tanaka Institute for Education. *Tanaka-Binet Intelligence Scale*. Tokyo: Taken publishers, 1987 (in Japanese).
- Tecchio F, Benassi F, Zappasodi F, Gialloreti LE, Palermo M, Seri S, Rossini PM. Auditory sensory processing in autism: a magnetoencephalographic study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 647-654.
- Tervaniemi M, Medvedev SV, Alho K, Pakhomov SV, Roudas MS, van Zuijen TL, Näätänen R. Lateralized automatic auditory processing of phonetic versus musical information: a PET study. *Hum Brain Mapp* 2000; 10: 74-79.
- Umbrecht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider FX, Hell D, Javitt DC. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1139-1147.
- Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. New York: Harcourt Brace Jovanovich Inc., 1981.
- Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline J-B, Remy P, Mangin J-F, Thivard L, Barthélémy C, Samson Y. Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1988-1993.