

自閉スペクトラム症男児における脳側化の非定型な発達パターン：小児用 MEG のパワー解析

平石博敏¹⁾, 菊知 充^{1,2)}, 浅田 稔³⁾, 三邊義雄^{1,2)}

Hirotooshi Hiraishi, Mitsuru Kikuchi, Minoru Asada, Yoshio Minabe

【目的】自閉スペクトラム症 (ASD) は、脳の成長パターンと側化が定型発達 (TD) とは異なるといわれている。したがって、ASD の大脳皮質の発達に関する病態生理の研究が重要であるが、ASD 児の脳の側化に関する生理学的研究はほとんどされていない。そこでわれわれは、3~7歳の ASD 男児と TD 男児それぞれ 38 人が呈示されたビデオを見ている際の脳活動を非侵襲的に計測した。このとき、小児の脳活動が最適に記録できるように、小児の頭の大きさに合わせたデュワーにセンサーを設置した、小児用サイズの脳磁計 (MEG) を利用した。そして、左右の半球間に対応する 2 つのセンサー群 (クラスター) を定義し、各クラスターに関する信頼できる脳磁の指数として、9 つの周波数帯域における相対的なパワー帯域について側化指数 $\{(左-右) \div (左+右)\}$ を算出した。【結果】シータ 1 帯域で、TD 群は ASD 群よりも有意に右側優位であった。【結論】これは、ASD 児における非定型的な脳側化を示す脳神経の振動について MEG を用いた最初の報告である。

<索引用語：自閉スペクトラム症，脳側化，脳磁計，自発脳活動，小児>

はじめに

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorders: ASD) は幼児期初期に現れ、興味の限局、社会的相互作用やコミュニケーションの障害がある。最近の脳機能画像研究によって集められた証拠は^{7~9)}、脳の側化パターンが定型発達 (typical development: TD) とは異なること、そして、それが ASD における神経学的な機能不全の重大な側面を反映していることを示唆している^{15,18,20,21,25,28)}。

神経活動によって発生する周波数振動はさまざま

であり、自発的な脳活動の顕著な特徴として、脳波計 (electro encephalo graphy: EEG) や脳磁計 (magneto encephalo graphy: MEG) によって計測される^{4,5)}。これら膨大な数のニューロン間で調整された活動によって生じる振動^{22,31,32)}は脳機能の状態を反映するとされている^{13,32,34)}。そのため、神経の同調に障害があるとされる ASD の神経振動を測定することは、ASD の病態生理を研究するのに適した方法であり、実際に、さまざまな研究において ASD における特異的な自発的な脳神経の振動が報告されている^{3,6,10,24,26,27,33)}。

著者所属：1) 金沢大学子どものこころの発達研究センター 2) 金沢大学大学院医薬保健研究域医学系

3) 大阪大学大学院工学研究科知能・機能創生工学専攻

本論文は、PCN 誌に掲載された最新の研究論文¹⁴⁾を編集委員会の依頼により、著者の 1 人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

脳の白質路における発達異常が起こるのは乳幼児期であることから³⁷⁾, ASDにおける機能不全の発達に関する知見を得るためには, 発達の初期段階における病態生理を研究する必要がある. われわれは最近, 覚醒状態の就学前 ASD 児における脳の特異的な機能的連結を報告した^{18,19)}. これらの予備的研究を行う際に, われわれは小児の脳活動について最適な記録ができるようにするため, できるだけ小児の脳の近くにセンサーが来るように, センサーを固定するデュワーの大きさを成人用よりも小さく設計した小児用サイズの MEG を開発した. この機械によって, ミリ秒単位で小児の脳皮質の活動を精度よく計測することができるようになった.

センサー空間の中で起こっている脳活動に関する空間解像度の点で MEG は EEG に勝っていることから, われわれの研究では MEG を用いている¹²⁾. EEG の場合, 頭表のセンサーによって記録される電気信号は両半球に広がる傾向があるが, MEG の場合, 側頭葉で生じる磁界は同側の脳半球側に配置されたセンサーのみに反映される傾向がある. この MEG の空間特性は, 神経活動の側化を調べる研究においては特に利点となる. 加えて, 繰り返しになるが, 本実験で使用した小児用 MEG システムは, 従来の成人用 MEG システムでは難しかった, 小児の両半球の脳機能の同時記録を実現できるように, 小児の頭の大きさに合わせた小さなデュワー全体に MEG センサーを広げて配置して, 小児の脳機能測定に最適化してある^{17,19,38)}.

ASD は非定型な脳の発達パターン^{7~9)}と脳の側化^{15,18,20,21,25,28)}がみられるといわれることから, ASD の皮質発達における病態生理を研究することは重要である. しかし, ASD 児の生理学的な脳の側化に関してはあまり研究が進んでいない. そこでわれわれは, ASD 児の自発脳磁, すなわち, MEG 振幅が TD 児とは異なる半球間の非対称性を示すと考え, それを実証するために行った研究内容¹⁴⁾を報告した.

I. 研究の方法および結果

1. 参加者

臨床群は, 金沢大学附属病院と富山県立病院で集められた 38~92 ヶ月の ASD 男児だった. 臨床群の診断には Autism Diagnostic Observational Schedule-Generic (ADOS-G)²³⁾, Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO)³⁶⁾, DSM-IV を用い, それらの使用経験が 5 年以上ある精神科医と臨床心理士によって MEG の実験前に診断された. さらに, Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)¹⁶⁾も実施された. 本研究に参加した全 ASD 児の内訳は, DISCO により, 小児期自閉症 (24 名), 不定型自閉症 (8 名), アスペルガー症候群 (6 名) と診断された. また, ADOS で自閉症と診断されなかった場合でも, DSM-IV と DISCO の両方で ASD となった場合は本実験のデータに含めた (38 人中 10 人).

対照群は, 36~97 ヶ月の TD 男児で, 行動や言語の発達に異常はみられなかった. すべての TD 児は日本語話者で, 親への質問紙で得られた情報によると, 発達, 学習, もしくは行動上の問題は報告されなかった. スプーンを扱っているときに示した選好性に基づく, 小児の利き手は以下の通りである: TD 児 (右手=33 名, 左手=4 名, 両手=1 名), ASD 児 (右手=30 名, 左手=2 名, 両手=6 名). 表 1 に示した通り, この 2 群は年齢, K-ABC の得点, 頭囲長において有意差は認められなかった. 両親は研究実験におけるすべての知識を得たうえで, 小児の本実験への参加を了承し, 参加の前に, 参加に関する承諾書に署名している. 本研究は金沢大学附属病院倫理委員会の承認のもとに行われ, すべての手続きはヘルシンキ宣言に則って行われた.

2. 記録

全対象児は認知課題と MEG 計測に 2 日に分けて参加した. 初日は, 認知課題に参加し, MEG 計測環境に関する紹介も受けた. 2 日目は, MEG 計測に関する説明を受けた後, 実際に MEG 計測を

表1 全対象児の特性

グループ	ASD 児	TD 児	t-値
人数	38	38	
月齢 (範囲)	67.2 (38~92)	67.4 (36~97)	0.10 (n. s.)
K-ABC 認知尺度 (±標準偏差)	99.4 (±18.2)	97.3 (±13.2)	-0.59 (n. s.)
K-ABC 習得尺度 (±標準偏差)	96.6 (±18.1)	98.8 (±12.3)	0.61 (n. s.)
頭囲長 (±標準偏差)	51.3 (±0.234)	51.4 (±0.232)	0.26 (n. s.)

ASD: 自閉スペクトラム症, K-ABC: Kaufman Assessment Battery for Children, n. s.: 有意差なし ($P>0.05$), TD: 定型発達

行った。MEG データは小児用の多チャンネル (151 チャンネル) 超電導量子干渉計 (superconducting quantum interference device: SQUID) 全脳型同軸グラジオメーター MEG システム (PQ1151R: 横河電機株式会社・金沢工業大学製) を磁気遮蔽室 (大同特殊鋼株式会社製) の中で用いて計測された。その際の測定条件は、0.16~200 Hz のバンドパスフィルターをかけ、1,000 Hz で計測した。計測中は、対象児はベッドに仰向けで寝て、スクリーンに投影されたビデオを見ていた。MEG 計測の各セッションは、6 分間であった。事前の聞き取りで対象児たちが好きなビデオをあらかじめ複数用意してあり、対象児は計測直前にその中から自分の好きなビデオを選んだ。MEG 計測中、磁気遮蔽室内の対象児はカメラを通してモニタリングされていた。そして、われわれは、モニタリングによって確実に対象児がビデオを集中して見ていた期間の MEG データを切り出し、分析することとした。MEG データ分析はオフラインで、BrainVision Analyzer (Brain Products GmbH, Gilching, Germany) と Matlab (MathWorks, Natick, MA) を用いて行われた。MEG データは 500 Hz で再サンプリングされた後、2 秒ごとに区切られた。そのうち、アーチファクトのない区間は人の手によって視覚的に選別されたが、その除去作業は個人が特定されないようにして行われた。各対象児につき、少なくとも 40 のアーチファクトのない区間 (エポック) (80 秒分) が得られた。各対象児の使用できる平均エポック数は TD 児で 43.3 (範囲 40~47)、ASD 児で 43.4

(範囲 40~48) だった。この MEG を空間解像度 1 Hz で高速フーリエ変換 (FFT) にかけたのち、われわれの先行研究に沿って各チャンネルにおける相対パワー値として、以下の 9 つの帯域、デルタ (1.0~3.0 Hz)、シータ 1 (4.0~5.0 Hz)、シータ 2 (6.0~7.0 Hz)、アルファ 1 (8.0~10.0 Hz)、アルファ 2 (11.0~12.0 Hz)、ベータ 1 (13.0~20.0 Hz)、ベータ 2 (21.0~30.0 Hz)、ガンマ 1 (31.0~59.0 Hz)、ガンマ 2 (62.0~80.0 Hz) に分けた^{18,19)}。われわれの仮説を検証するため、最初に、左右の側頭領域で対応する 8 つのセンサーで得られたデータから、上記の各帯域データを選んだ (図 1)。今回の左右のセンサー群の距離 (例えば、各半球の 8 つのセンサーのうち中央のもの同士の距離) は 19.72 cm であり、この距離は左右半球の磁場が混入しない磁場伝播効果が発揮される最短のものである。このことから MEG が EEG に方法論として有利な可能性がある³⁰⁾。われわれは左右半球に関するそれぞれの値として、各半球内で選ばれた 8 つのセンサーの相対パワー値を平均した。側化指数 (laterality index: LI) は、以下の公式 $LI = (L - R) / (L + R)$ を用いて各相対パワー値から計算された。なお、L は左半球、R は右半球の各センサーから得られた値を平均した平均相対パワー値である。

3. 解析

マン・ホイットニーの U 検定を用いて、ASD 群と TD 群の各周波数帯域における LI を比較した。そして、スピアマンの順位相関を用いて、ASD 群

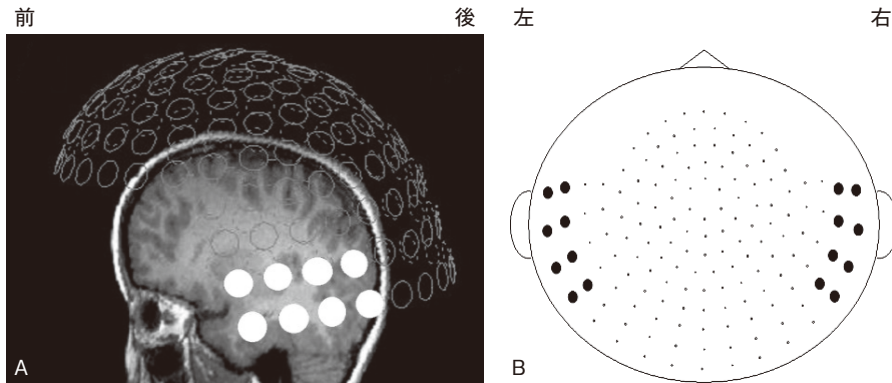


図1 両半球で選択したセンサー位置

A: 左半球側で選択された8個のセンサー位置 (白円), B: 二次元の頭表図上に表した選択された16個のセンサー位置 (黒円)

と TD 群の LI と月齢の相関を評価した。9 帯域の多重比較を補償するため、アルファレベルを 0.0056 ($0.05 \div 9$) とした。さらに、補完的方法として、ASD 群と TD 群の間の生理学的計測値 (例えば LI) の違いや ASD 群と TD 群の LI と月齢の間の相関を探索するために、タイプ 1 の過誤が増える危険性もあるが、0.05 のアルファレベルも用いて検討した。

4. 結果

1) ASD 群と TD 群における側化指数

図 2 に示したように、ボンフェローニ補正後、マン・ホイットニーの U 検定により、TD 群では ASD 群よりもシータ 1 帯域が右半球で有意に強かった ($z = -3.29, P \leq 0.0056$)。アルファレベルとして 0.05 を用いた場合、タイプ 1 の過誤が増加する危険性はあるが、群間でいくつかの違いがみられた。デルタ ($z = -2.39, P \leq 0.05$)、シータ 1 ($z = -3.29, P \leq 0.05$) とアルファ 1 ($z = -2.00, P \leq 0.05$) の各帯域において有意に右半球の振幅が強かった。それ以外の帯域では群間に違いはみられなかった。

2) 側化指数と月齢の相関

ボンフェローニ補正後、スピアマンの順位相関では LI と月齢の間に有意な関係性はみられなかった。タイプ 1 の過誤が増加する危険はあるが、

アルファレベルが 0.05 の場合、図 3 で示すように、TD 群では月齢に比例して、シータ 1 ($\rho = 0.338, P < 0.05$)、シータ 2 ($\rho = 0.442, P < 0.05$)、アルファ 2 ($\rho = 0.405, P < 0.05$) の各帯域で左半球が強くなり、ガンマ 1 帯域 ($\rho = -0.449, P < 0.05$) で左半球が弱くなるといういくつかの有意な相関がみられた。そして、TD 群でも ASD 群でもともにどの帯域においても有意な発達のな変化はみられなかった。

II. 考察——本論文の意義、

苦勞・工夫したことなどを含めて——

本研究では、われわれが仮説を立てたように、小児用脳磁計 (MEG) によって ASD 男児ではシータ 1 帯域の脳磁において TD 児とは異なる側化があることが示された。タイプ 1 の過誤の危険性は増加するが、アルファレベルを 0.05 とした場合、ASD 男児の特異的な側化がデルタおよびアルファ 1 帯域でもみられた。この結果は、同様の年齢幅 (就学前) と性別の小児に対して視覚的注意を与え続けるという類似の実験条件を用いた脳波 (EEG) による先行研究の結果 (ロシアとスウェーデンの例) と一貫していた³³⁾。また、われわれの実験結果では、LI と月齢には有意な相関はみられなかったが、タイプ 1 の過誤の危険性は増加するが、アルファレベルを 0.05 とした場合、TD 群に

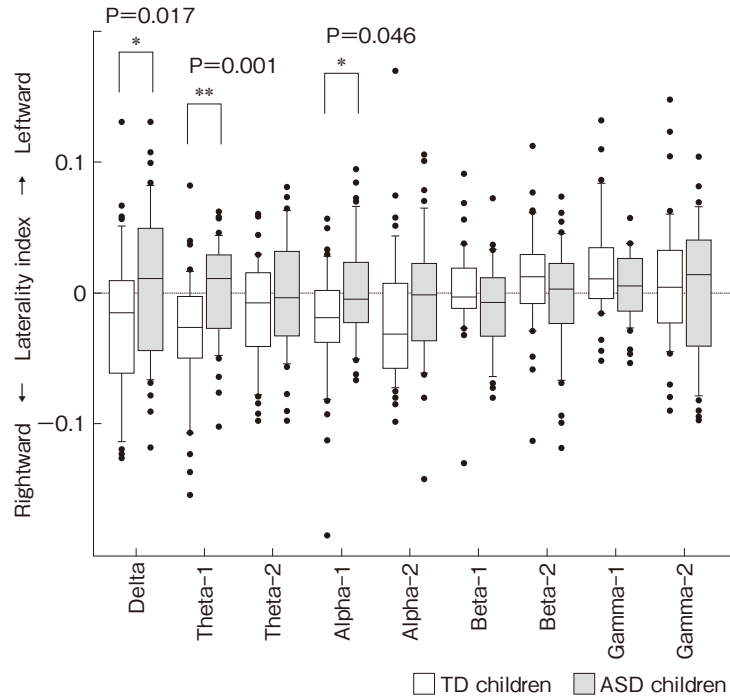


図2 定型発達児 (TD 児) と自閉スペクトラム症児 (ASD 児) の9つの周波数帯域に関する側化指数 (LI) を表した箱ひげ図
箱の上端はデータ群の75%、下端は25%を意味する。箱中の線はデータの中央値である。縦線の上端はデータ群の90%、下端は10%を意味する。
* $P < 0.05$, ** $P < 0.0056$

比べ、ASD 群において LI が異なる発達パターンを示した。そして、これらの結果は、MEG 分析において単純かつ説得力のある方法で、空間的に 20 cm 離れた MEG センサーによって示された。ASD の生理学的特徴を調べるために脳神経の振動を計測するのは理にかなっている。なぜなら、ASD は神経同調が障害され (例えば、脳部位内もしくは脳部位間が機能的につながっていないと報告されている)^{1,11,35)}、いくつかの先行研究では、ASD における特異的な自発的脳神経の振動が報告されているからだ^{3,6,10,24,26,27,33)}。しかし、EEG パワー解析を用いた先行研究の結果は一貫していない。これまでの ASD に関する先行 EEG 研究の結果の不明瞭さは、上述のように、いくつかの原因に由来するものである³³⁾。

これら EEG 先行研究の結果の乖離に関して、

まず考えられる原因は、研究参加者の年齢幅 (小児から青年まで) が広いことである^{2,10)}。その他多くの精神疾患と比較したとき、ASD との決定的な違いは、ASD は幼児期初期に現れることである。ASD 児は脳や頭の大きさに関して、ASD における年齢に特有の脳機能異常を強く示唆するような非定型な発達経路をたどる^{7~9,29)}。それゆえ、幅広い年齢層を平均すると年齢特有の異常さがぼやけるか、なくなってしまう。そして、この乖離の2つ目の原因の可能性としては、以前の EEG と MEG の研究における実験中の状態の違いがある。EEG と MEG で記録された自発的な脳活動由来の波形がそのときの運動状態に強く依存するにもかかわらず、先行研究の実験条件はかなり異なる。

そのような先行研究における実験条件の多様さは、対象児の状態に起因する。例えば、5歳以下

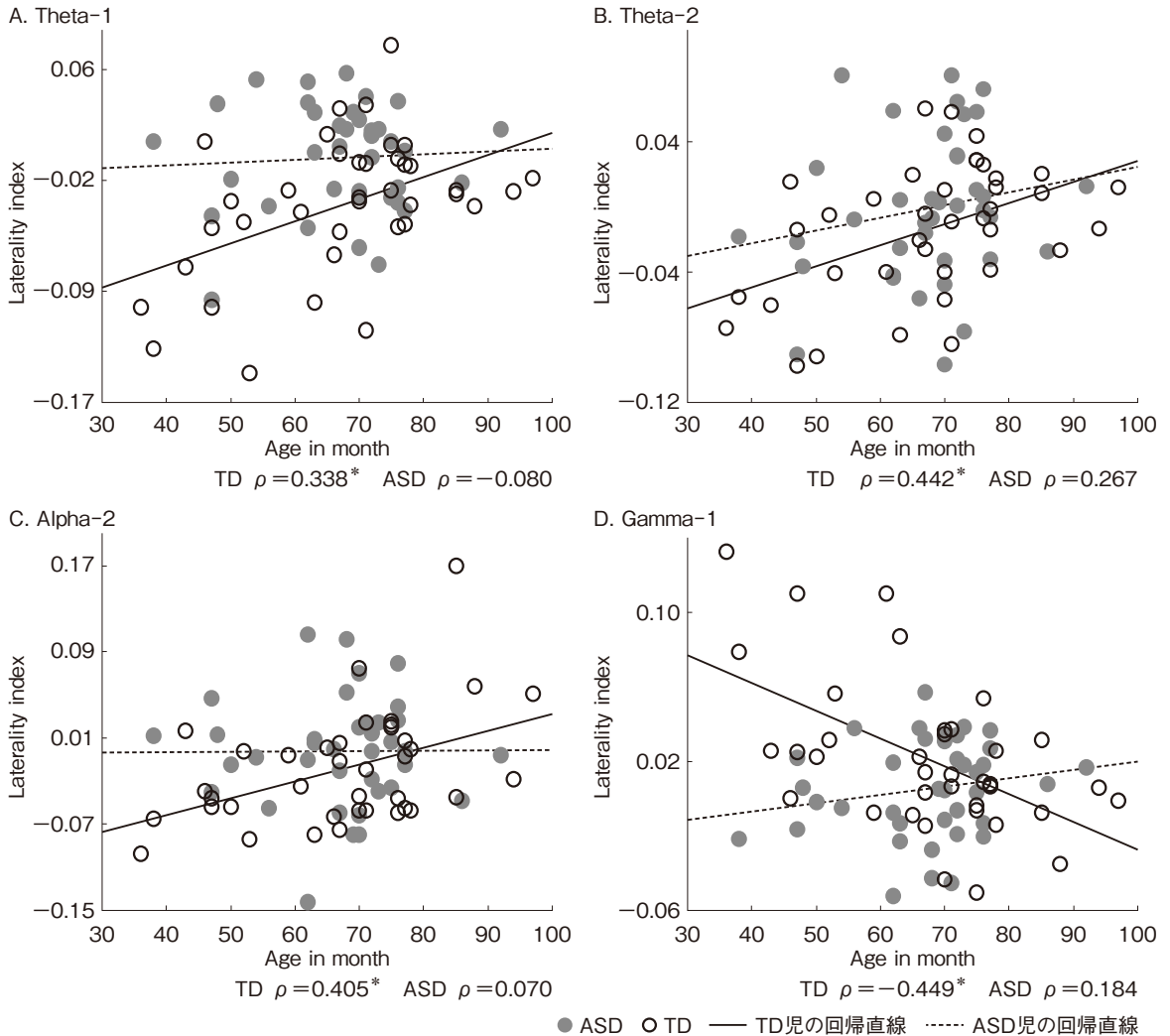


図3 4つの周波数帯域における、自閉スペクトラム症児 (ASD) と定型発達児 (TD) の側化指数 (LI) と月齢に関する散布図
 タイプ1の過誤が増える危険性はあるがアルファレベルを0.05とした場合、シータ1 (A)、シータ2 (B)、アルファ2 (C)、ガンマ1 (D) の4周波数領域で有意な相関がTD児のLIと月齢の間にみられたが、ASD児ではどの領域でもみられなかった。*P<0.05

の小児を閉眼の状態でおとなしくさせておくことは難しいため、5歳以下の閉眼条件の小児を対象としたEEGもしくはMEGの先行研究はないが、閉眼条件のASD就学児のEEG研究はいくつか存在する³⁶⁾。また、持続的に視覚提示の助けを借りている5歳以下の小児は、3~5歳のASD児を含めて、無事に自発脳磁の違いを計測できてい

る^{227,33)}。そのようなさまざまな実験条件が、EEGとMEGにパワー解析を用いた先行研究における決定的でない結果を導いているのだろう。

考察の冒頭で述べた通り、異なる国 (ロシアとスウェーデン) の独立した2つのASD児に関する自発的な脳神経の振動について特筆すべき研究が行われた。両群とも同性 (男性) で、ほぼ同じ

年齢（3～8歳）、さらに、持続的な視覚的注意が必要とされるよく似た実験条件下で行われた³³⁾。

この EEG 実験の著者らは、ASD における自発的な脳神経の振動のよりはっきりとした特徴は、側頭およびその近接領域におけるデルタ、シータ、アルファの各帯域が半球間で特異な非対称性を示すことであると述べている。そして、これらの発見は、彼らの実験から2つの国の異なる対象集団によって確かめられている。

これまでの ASD 児を対象とした EEG 研究のいくつかににおいて、結果が一貫していなかったにもかかわらず^{3,6,10,24,27,33)}、われわれを含む3つの独立したサンプル（ロシア、スウェーデン、日本）は、相対的に一貫した結果を示した。これら3つの実験間で用いられた質の異なる3つの ASD 対象集団から得られた結果が一貫していることは、それに寄与するであろう実験パラメータ（年齢幅、性別、実験条件）が似ていることに注目すべきである。

Ⅲ. 展 望

——今後の課題および方向性——

本実験ではいくつかの制限事項が存在している。まず、われわれは、明らかな眼球運動が混入している MEG データを除去した。しかし、ビデオを見ている際に起こるサッケードが頻出する場合、そのデータを除去することで、ASD 児と TD 児の眼球運動の違いを反映できず、結果をゆがませる可能性がある。次に、われわれは MEG 計測中にはビデオモニターを使って、対象児の頭の位置を測定しているので、目で見て対象児の頭の位置が明らかに最初と違っていた場合、その時間帯の MEG データも同様に、相対パワー値解析から除外している。この先、このような頭の動きに関する定量化アルゴリズムを用いて、より信頼できる証拠を提供する予定である。そして、対象児が自分で選んだビデオに対してどれくらい注意を向けているのかということについて、われわれは評価していない。これらの条件は意識のある状態の小児を対象として達成するのは難しいが、今後、

注意を操作する条件を用いることにより、より信頼できる証拠が得られるだろう。

おわりに

本研究は、ASD 男児の神経振動の中に機能的な半球側化における非定型的な発達の軌跡が反映されることを MEG で最初に報告した。それにより、小児用 MEG を用いることにより、ASD 男児の神経振動における特異的な機能側化³³⁾に関する先行 EEG 研究の知見を広げた。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

謝 辞 この研究は文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムおよび特別推進研究（研究番号 24000012）、一部で日本科学技術振興機構による援助を受けた。

文 献

- 1) Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., et al.: Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci*, 24 ; 9228-9231, 2004
- 2) Cantor, D. S., Thatcher, R. W., Hrybyk, M., et al.: Computerized EEG analyses of autistic children. *J Autism Dev Disord*, 16 ; 169-187, 1986
- 3) Coben, R., Clarke, A. R., Hudspeth, W., et al.: EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*, 119 ; 1002-1009, 2008
- 4) Cohen D.: Magnetoencephalography: Evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. *Science*, 161 ; 784-786, 1968
- 5) Connors BW, Amitai Y.: Making waves in the neocortex. *Neuron*, 18 ; 347-349, 1997
- 6) Cornew, L., Roberts, T. P., Blaskey, L., et al.: Resting-state oscillatory activity in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 42 ; 1884-1894, 2012
- 7) Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., et al.: Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology*, 57 ; 245-254, 2001
- 8) Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C. M., et al.: Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 56 ; 399-413, 2007
- 9) Courchesne, E., Campbell, K., Solso, S.: Brain growth across the life span in autism: Age-specific

changes in anatomical pathology. *Brain Res*, 1380 ; 138-145, 2011

10) Dawson, G., Klinger, L. G., Panagiotides, H., et al. : Subgroups of autistic children based on social behavior display distinct patterns of brain activity. *J Abnorm Child Psychol*, 23 ; 569-583, 1995

11) Geschwind, D. H., Levitt, P. : Autism spectrum disorders : Developmental disconnection syndromes. *Curr Opin Neurobiol*, 17 ; 103-111, 2007

12) Hari, R., Joutsiniemi, S. L., Sarvas, J. : Spatial resolution of neuromagnetic records : Theoretical calculations in a spherical model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 71 ; 64-72, 1988

13) Herculano-Houzel, S., Munk, M. H., Neuen-schwander, S., et al. : Precisely synchronized oscillatory firing patterns require electroencephalographic activation. *J Neurosci*, 19 ; 3992-4010, 1999

14) Hiraishi, H., Kikuchi, M., Yoshimura, Y., et al. : Unusual developmental pattern of brain lateralization in young boys with autism spectrum disorder : Power analysis with child-sized magnetoencephalography. *Psychiatry Clin Neurosci*, 69 ; 153-160, 2015

15) Hoeft, F., Walter, E., Lightbody, A. A., et al. : Neuroanatomical differences in toddler boys with fragile x syndrome and idiopathic autism. *Arch Gen Psychiatry*, 68 ; 295-305, 2011

16) Kaufman, A., Kaufman, N. : Kaufman assessment battery for children : Administration and scoring manual. American Guidance Service, Circle Pines, 1983

17) Kikuchi, M., Shitamichi, K., Yoshimura, Y., et al. : Lateralized theta wave connectivity and language performance in 2- to 5-year-old children. *J Neurosci*, 31 ; 14984-14988, 2011

18) Kikuchi, M., Shitamichi, K., Yoshimura, Y., et al. : Altered brain connectivity in 3- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *Neuroimage Clin*, 2 ; 394-401, 2013

19) Kikuchi, M., Yoshimura, Y., Shitamichi, K., et al. : A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism. *Sci Rep*, 3 ; 1139, 2013

20) Koshino, H., Carpenter, P. A., Minshew, N. J., et al. : Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *Neuroimage*, 24 ; 810-

821, 2005

21) Lee, P. S., Yerys, B. E., Della Rosa, A., et al. : Functional connectivity of the inferior frontal cortex changes with age in children with autism spectrum disorders : A fcMRI study of response inhibition. *Cereb Cortex*, 19 ; 1787-1794, 2009

22) Lopes da Silva, F. : Neural mechanisms underlying brain waves : From neural membranes to networks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 79 ; 81-93, 1991

23) Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P., et al. : Autism Diagnostic Observation Schedule. Western Psychological Services, Los Angeles, 1999

24) Mathewson, K. J., Jetha, M. K., Drmic, I. E., et al. : Regional EEG alpha power, coherence, and behavioral symptomatology in autism spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*, 123 ; 1798-1809, 2012

25) Monk, C. S., Peltier, S. J., Wiggins, J. L., et al. : Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *Neuroimage*, 47 ; 764-772, 2009

26) Murias, M., Webb, S. J., Greenson, J., et al. : Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol Psychiatry*, 62 ; 270-273, 2007

27) Orekhova, E. V., Stroganova, T. A., Nygren, G., et al. : Excess of high frequency electroencephalogram oscillations in boys with autism. *Biol Psychiatry*, 62 ; 1022-1029, 2007

28) 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. *Biol Psychiatry*, 64 ; 589-598, 2008

29) Redcay, E., Courchesne, E. : When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry*, 58 ; 1-9, 2005

30) Srinivasan, R., Winter, W. R., Ding, J., et al. : EEG and MEG coherence : Measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. *J Neurosci Methods*, 166 ; 41-52, 2007

31) Steriade, M., Gloor, P., Llinas, R. R., et al., Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms : Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 76 ; 481-508, 1990

32) Steriade, M., McCormick, D. A., Sejnowski, T. J. :

Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262 ; 679-685, 1993

33) Stroganova, T. A., Nygren, G., Tsetlin, M. M., et al. : Abnormal EEG lateralization in boys with autism. *Clin Neurophysiol*, 118 ; 1842-1854, 2007

34) Tsodyks, M., Kenet, T., Grinvald, A., et al. : Linking spontaneous activity of single cortical neurons and the underlying functional architecture. *Science*, 286 ; 1943-1946, 1999

35) Uhlhaas, P. J., Singer, W. : Neural synchrony in brain disorders : Relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*, 52 ; 155-168, 2006

36) Wing, L., Leekam, S. R., Libby, S. J., et al. : The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders : Background, inter-rater reliability and clinical use. *J. Child Psychol Psychiatry*, 43 ; 307-325, 2002

37) Wolff, J. J., Gu, H., Gerig, G., et al. : Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *Am J Psychiatry*, 169 ; 589-600, 2012

38) Yoshimura, Y., Kikuchi, M., Shitamichi, K., et al. : Language performance and auditory evoked fields in 2- to 5-year-old children. *Eur J Neurosci*, 35 ; 644-650, 2012
