

Neurophysiological Changes in Dyslexic Brain Registered by Mismatch Negativity: A Review

Maryam Faham¹, Akram Ahmadi^{2*}, Hassan Ashayeri³, Atiye Ashtari⁴

1. Department of Speech and Language Pathology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
2. Department of Speech and Language Pathology, School of Rehabilitation Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Department of Rehabilitation, School of Rehabilitation, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Department of Speech Therapy, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

Received: 2015. December.13 Revised: 2016. January.23 Accepted: 2016. August.13

Abstract

Background and Aim: Dyslexia is a brier to learning literacy in childhood. There is not a general consensus about its etiology while different theories are presented like phonological awareness deficit or poor visual processing. By the help of instruments that detect structural or functional deficit in the human brain, some differences between normal and dyslexic brain are detected. One of the applicable instruments is Evoked Response Potential and Mismatch Negativity (MMN) registers that help us in early detection of dyslexia. MMN is evoked when any differences in auditory stimuli are detected by the brain and registered easily from scalp. In the present review, we tried to take a brief look to the studies which investigated the MMN in dyslexic children and compared this condition between these patients and normal children.

Methods and Materials: The following databases were searched for studies investigating MMN in Dyslexia from 1998 until 2015: ScienceDirect, Scopus, Willey on line library, Ovid, Google Scholar, PubMed, Scopus, Willey on line library, and PubMed. Taking into account inclusion-exclusion criteria, six papers were selected together with other scientific findings that could help us understand the issue better.

Conclusion: No difference was observed in the normal loci of MMN in normal and dyslexic children, but there were significant changes in early and late MMN that were related to working memory and higher level change detection. It seems that dyslexic children have no good-established lateralized MMN register.

Keywords: Dyslexia; Reading disability; Mismatch negativity; Evoked Response Potential

Cite this article as: Maryam Faham, Akram Ahmadi, Hassan Ashayeri, Atiye Ashtari. Department of Speech and Language Pathology, School of Rehabilitation Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran . J Rehab Med. 2017; 6(2): 224-233.

*Corresponding author: Akram Ahmadi. Department of Speech and Language Pathology, School of Rehabilitation Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Email : slp347@gmail.com

بررسی تغییرات نوروفیزیولوژیک در مغز کودکان مبتلا به دیسلکسیا با استفاده از موج منفی ناهمخوانی: مقاله مروری

مریم فهام^۱، اکرم احمدی^{۲*}، حسن عشایری^۳، عطیه اشتری^۴

۱. دانشجوی دکتری تخصصی گفتاردرمانی دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده علوم توانبخشی مربی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده علوم توانبخشی، ایران، تهران
۲. دانشجوی دکتری تخصصی گفتاردرمانی دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده علوم توانبخشی، ایران، تهران
۳. استاد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده علوم توانبخشی ایران، ایران، تهران
۴. دانشجوی دکتری تخصصی گفتاردرمانی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، ایران، تهران

* دریافت مقاله ۱۳۹۴/۰۹/۲۲ بازنگری مقاله ۱۳۹۴/۱۱/۰۳ پذیرش مقاله ۱۳۹۵/۰۵/۲۳ *

چکیده

مقدمه و اهداف

دیسلکسیا یا اختلال در خواندن مانع بزرگی بر سر راه کسب مهارت خواندن و نوشتن در کودکان است. در زمینه اتیولوژی این اختلال همچنان توافق کلی وجود ندارد، برخی نقص در مهارت های آگاهی واجی و برخی مشکلات پردازش بینایی را مطرح می کنند. همچنین با استفاده از ابزارهای ارزیابی ساختاری و عملکردی مغز تفاوت هایی در مغز این کودکان با کودکان نرمال به ثبت رسیده است که از جمله آن پاسخ های برانگیخته شنیداری و ثبت موج ناهمخوانی منفی است. این موج با تغییرات در محرک شنیداری برانگیخته می شود که از روی پوست سر در نواحی خاصی قابل ثبت است. در مقاله حاضر مروری تلاش بر این است تا با نگاهی به مطالعات موج ناهمخوانی منفی در کودکان دیسلکسیک به تفاوت های احتمالی پردازش شنیداری این کودکان با کودکان طبیعی پرداخته شود.

مواد و روش ها

در مقاله مروری حاضر به بررسی یافته های مقالات چاپ شده در پایگاه های اطلاعاتی Science Direct, Scopus, Willey on line library, Ovid, google scholar, PubMed فاصله سال های ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۵ در زمینه تغییرات موج ناهمخوانی منفی در مغز مبتلایان به دیسلکسیا پرداخته شده است. با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج تعداد ۶ مقاله به همراه سایر یافته های علمی کمک کننده به درک موضوع در قالب مقدمه، یافته ها، بحث و نتیجه گیری ارائه شده است.

نتیجه گیری

در مکان معمول بروز موج ناهمخوانی منفی در بین کودکان عادی و دیسلکسیک تفاوتی وجود ندارد، اما در بازه های زمانی پیش رس تر از موج ناهمخوانی منفی و پس رس تر که مرتبط با تشخیص تفاوت ها در سطوح بالاتر و نیز حافظه کاری می باشد، تفاوت ها بارزتر است. ثبت های نیمکره ای نشان می دهد که پاسخ های مغزی افراد مبتلا به دیسلکسیا از برتری طرفی کمتری نسبت به افراد نرمال برخوردار است.

واژگان کلیدی

دیسلکسیا؛ اختلال خواندن؛ موج منفی ناهمخوانی؛ پتانسیل های برانگیخته شنیداری

*آدرس نویسنده مسئول: اکرم احمدی. دانشجوی دکتری تخصصی گفتاردرمانی دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده علوم توانبخشی، ایران، تهران
آدرس الکترونیکی: slp347@gmail.com

مقدمه و اهداف

دیسلسی یا اختلال در خواندن نقص در اکتساب مهارت های خواندن و هجی کردن است.^[۱] فرضیات مختلفی پیرامون اتیولوژی دیسلکسی مطرح می‌باشد. فرضیه نقص در بازنمایی‌های اختصاصی صداهای گفتاری^[۲] به مشکلات این افراد در آگاهی واج شناختی^[۳، ۲] و توانایی دستکاری صداها و آوای زبان شفاهی می‌پردازد.^[۴] Tallal با طرح مدل Rapid Auditory Processing^[۵] نقایص واج-شناختی را ناشی از مشکلاتی در پردازش محرکات شنیداری می‌داند.^[۴] اینکه مشکلات پردازش شنیداری تنها در پردازش گفتار و محرکات زبانی است یا نقصی کلی در پردازش شنیداری همچنان محل بحث است.^[۶]

فرضیه نقص در رشد سیستم عصبی در مدل Magnocellular مطرح شده است.^[۷] مطالعات fMRI حاکی از افت فعالیت نواحی خاصی در مغز افراد دیسلکسیک می باشد که غالباً از مسیر Magnocellular دریافت حسی دارند.^[۶] در این دیدگاه بیشتر به اتیولوژی دیسلکسی از لحاظ مشکلات پردازش بینایی پرداخته شده است. پاسخ های الکتروفیزیولوژیک ثبت شده از پردازش بینایی افراد دیسلکسیک نشان می‌دهد که پاسخ به محرک های سریع با تمایز کم^۱ در مقایسه با افراد نرمال تقلیل یافته است، اما در محرک های آهسته با تمایز بالا^۲ پاسخ ها مانند پاسخ افراد نرمال است.

مشکلات پردازش بینایی در مطالعات MEG نیز به اثبات رسیده است، به گونه‌ای که گفته می شود در دیدن غیرفعال کلمات ناحیه اکسپیتال تحتانی در مغز افراد دیسلکسیک برانگیخته نمی‌شود و یا با تاخیر برانگیخته می‌شود.^[۶]

تغییرات عملکردی و آناتومیک مغز بیماران مبتلا به دیسلکسی به شیوه‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. Clark معتقد است که تفاوت ضخامت کورتکس در مرحله پیش از خواندن در نواحی حسی و اجرایی مخصوص خواندن مانند گایروس هشل و گایروس اولیه بینایی یا Lingual Gyrus، برخی نواحی فرونتال و کورتکس سینگولیت وجود دارد، اما در سن ۱۱ سالگی این تفاوت ها در اکثر نواحی از بین می‌رود و تنها ضخامت کورتکس در ناحیه هشل است که همچنان بین دو گروه نرمال و دیسلکسیک متفاوت باقی می‌ماند.^[۸] چنین یافته‌ای به لحاظ تئوریک می تواند بسیار مهم باشد و بر فرضیه نقص در پردازش شنیداری تاکید نماید. چنین ضعف شنیداری میتواند پیش‌بینی کننده آگاهی واج شناختی و مهارت خواندن در آینده باشد.^[۹] با وجود آنکه اغلب روش‌های مختلفی جهت شناسایی این کودکان وجود دارد مانند: بررسی حافظه فعال، آگاهی واج شناختی، نامیدن سریع و دانش حرفی^[۱۰، ۴]، اما این کودکان اغلب تا سن مدرسه شناسایی نمی‌شوند.

موج منفی ناهمخوانی^۴

پاسخ های اولیه شنیداری که بیانگر کدگشایی کورتیکال و تمایز صداها می‌باشد نیز با توانش خواندن در سنین دبستان مرتبط است. در بررسی های نوروفیزیولوژیک با استفاده از پاسخ-های برانگیخته شنیداری^۵ (AERP) مشخص گردیده است که در تمایز غیرفعال بین دو هجا برای مثال /ba/ از /da/ تفاوت هایی بین کودکان و بزرگسالان مبتلا به دیسلکسی و افراد نرمال وجود دارد.^[۱۱] بخشی از AERP که مرتبط با چنین پردازش های گفتاری می باشد با نام موج منفی ناهمخوانی (MMN)^۶ خوانده می‌شود.^[۱۱] اولین بار Risto Nataanen در ۱۹۷۸ میلادی این پاسخ را ثبت و مشاهده نمود.^[۱۲] این موج به وسیله کسر پاسخ برانگیخته شده، به وسیله محرک استاندارد از پاسخ برانگیخته شده و به وسیله محرک انحرافی به دست می‌آید.^[۱۳] موج تفاضلی به شکل انحرافی از خط مبنا در محدوده زمان تاخیر موج NI (حدود ۱۰۰ میلی ثانیه) آغاز شده و پس از حدود ۲۰۰ الی ۳۰۰ ثانیه به حداکثر قله می‌رسد.^[۱۲]

دامنه و زمان تاخیر MMN از مهمترین شاخص‌های مورد اندازه‌گیری هستند. معمولاً دامنه بر اساس فاصله بین قله مثبت و قعر منفی بعد از آن محاسبه می‌گردد. زمان تاخیر نیز از زمان شروع محرک تا قله ابتدایی موج MMN در نظر گرفته می‌شود. معمولاً از شاخص زمان تاخیر MMN به دلیل ثبات بالاتر آن نسبت به دامنه برای تفسیر پاسخ استفاده می‌شود. دامنه و تاخیر MMN در سطوح مختلف خواب تغییر می

¹ Low Contrast² High Contrast³ Letter Knowledge⁴ Mismatch Negativity (MMN)⁵ Auditory Event Related Potentials

کنند. وقتی فرد خواب‌آلود است دامنه و زمان تاخیر افزایش می‌یابد. در خواب عمیق نیز دامنه کاهش و تاخیر افزایش می‌یابد. بنابراین توصیه می‌شود فرد در طی آزمایش، هوشیاری خود را حفظ کند. همچنین برخی داروهای موثر بر سیستم اعصاب مرکزی بر پاسخ MMN تاثیرگذار است.^[۱۲]

در واقع MMN موج ولتاژ منفی عریضی است که با تغییرات سریع در محرک برانگیخته می‌شود و پیک آن حدود ۱۰۰-۳۰۰ میلی‌ثانیه و با دامنه‌ای در حدود ۱ میکروولت بعد از شروع تغییر ثبت می‌شود. این بازه زمانی تحت تاثیر مشخصه تغییر یافته است که می‌تواند شامل فرکانس، دیرش، شدت و یا فاصله بین محرک‌ها باشد.^[۱۳] هر چه میزان تفاوت بین محرک استاندارد با انحرافی بیشتر باشد، موج MMN بزرگتر و زودتر ثبت می‌شود.^[۶] فواصل بین تحریکی یا ISI نیز از عوامل موثر بر MMN است. به شکلی که هر چقدر ISI کوتاه‌تر باشد دامنه MMN بزرگتر می‌شود و برعکس. ارائه محرک انحرافی معادل ۱۵ تا ۲۰ درصد از کل دفعات ارائه محرکات است.^[۱۲]

پاسخ MMN منعکس کننده پردازش‌های پیش توجهی^۷ خودکار به محرکات شنوایی و پردازش‌های شناختی نظیر حافظه حسی است.^[۱۲] از آنجا که در ثبت MMN نیازی به توجه بیمار به محرکات وجود ندارد از آن می‌توان در بررسی پردازش‌های سطح بالای شنوایی از جمله درک گفتار و موسیقی، بررسی اثرات درمان در اختلالاتی مانند بیش‌فعالی و نقص توجه، اختلال در پردازش شنوایی، آفازی و نیز دیسلکسیا استفاده کرد.

به نظر می‌رسد که MMN پدیده‌ای فوق‌آستانه است، بنابراین شدت ارائه محرک باید بالای سطح آستانه باشد. علاوه بر تحریکات تونال از محرکات گفتاری نیز می‌توان استفاده نمود. بیشترین شدت ثبت MMN از روی پوست سر در نواحی تمپورال (بخشهایی از قشر اولیه و ثانویه شنوایی) و فرونتال است که البته احتمالاً در سنین مختلف توزیع توپوگرافیک منشا آناتومیکی فرق می‌کند. همچنین محل دقیق تولید MMN به جنبه تغییر یافته محرک (شدت، فرکانس، دیرش و غیره) نیز وابسته است.^[۱۲] در مطالعات مختلف از پارادایم‌های متعددی جهت ثبت MMN استفاده شده است. بر طبق مطالعات M/EEG مشخص شده است که مولدهای پره فرونتال دیرتر از مولدهای قشر شنیداری فعال می‌شوند که حاکی از وجود مکانیسم تشخیص تغییر در ناحیه پره فرونتال بعد از نشانه‌گذاری از سوی تمپورال است. همچنین بین نیمکره‌ها نیز در برانگیختن موج MMN تفاوت و برتری وجود دارد به شکلی که در تغییرات آکوستیکی نیکره راست و در تغییرات واجی بدون توجه به گوش تحریک شده نیمکره چپ غالب است.^[۱۳]

با تغییر (ارائه محرک انحرافی) در توالی استاندارد یک محرک شنیداری ساختار یافته MMN برانگیخته می‌شود.^[۱۲، ۱۴] در واقع با مقایسه محرک حسی جدید با آنچه از محرک قبلی در حافظه کوتاه‌مدت مانده است چنین پاسخی در سطح پوست سر ثبت می‌شود. مدت زمان چنین حافظه‌ای که حافظه echoic نیز خوانده می‌شود چیزی در حدود ۱۰ ثانیه در افراد نرمال است. با چنین دیدگاهی است که O'scera بیان می‌کند که MMN نشانگر تشخیص اتوماتیک تغییرات در محرک شنیداری است؛ اما در فرضیه Neuronal adaptation کسر پاسخ N1 به محرک جدید از پاسخ N1 به محرک قبل MMN را ایجاد می‌کند.^[۱۳] فرضیه Neuronal adaptation که در سال ۲۰۰۴ از سوی Jaaskelainen مطرح شد^[۱۵] با ذکر دلایلی مورد تردید قرار گرفته است.

مشخصه مهم MMN در یک پارادایم شنیداری نامتعارف این است که نیازی به توجه از سوی آزمودنی وجود ندارد، به طوری که در خواب و یا حتی در کما نیز قابل ثبت است و نشانه‌ای از برگشت هوشیاری می‌باشد. بنابراین فرضیه adaptation قادر به توضیح بروز MMN در خواب نمی‌باشد، چرا که موج N1 در خواب ظاهر نمی‌شود.^[۱۶] همچنین مطالعات دارویی با هدف بررسی تاثیرات دارویی بر MMN و N1^[۱۷] و مطالعات در زمینه منشا دو موج MMN و N1 فرضیه Adaptation را مورد تایید قرار نمی‌دهند. همچنین منشا موج MMN در لوب تمپورال نسبت به N1 قدامی‌تر است^[۱۸، ۱۳] در حالی که موج MMN یک منشا دوم دیگر در ناحیه فرونتال دارد که نشانه‌ای از پویایی زمانی متفاوتی در MMN نسبت به N1 می‌باشد.^[۱۹-۲۱]

اغلب کاربردهای بالینی MMN در حوزه توانایی‌های پردازشی و درکی مرتبط با ویژگی‌های سایکوفیزیکی صوت است. از MMN همراه با محرکات گفتاری میتوان در ارزیابی توانایی‌های پردازشی دستگاه شنیداری مرکزی استفاده کرد.^[۱۴]

⁷ Pre-Attentive

موج منفی ناهمخوانی و دیسلکسیا

پیرامون تغییرات موج MMN در افراد دیسلکسیک اغلب بیان می شود که MMN در این افراد کاهش یافته است و چنین کاهش می تواند منشا مشکل را به پردازش های شنیداری پیش توجهی در درک گفتار در محدوده زمانی ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی ثانیه بعد از شروع صدا در نیمکره چپ معطوف سازد.^[۱۳، ۱۲] همان طور که گفته شد موج MMN ثبت شده از نیمکره چپ مرتبط با تغییرات واجی می باشد؛ داده های آناتومیکی نیز نشان می دهند که در مقایسه با مغز نرمال در افراد دیسلکسیک فعالیت مناطق خلفی شبکه خواندن در نیمکره چپ کاهش یافته و در مقابل فعالیت نواحی همولوگ در نیمکره راست افزایش یافته است.^[۲۳، ۲۲] همچنین از بررسی شواهد مختلف چنین استنباط می شود که از MMN می توان به عنوان شاخصی از پلاستیسیته عصبی ناشی از یادگیری استفاده کرد.^[۶] بنابراین احتمال دارد که پردازش های نورویولوژیکال متفاوتی بین افراد دیسلکسیک و نرمال وجود داشته باشد. با چنین دیدگاهی در این نوشتار به بررسی مقالاتی پرداخته خواهد شد که به مطالعه دیسلکسی با شیوه نورویولوژیک و با تمرکز ویژه بر ویژگی های موج MMN پرداخته شده است.

مواد و روش ها

جهت گردآوری مقالات پایگاه های اطلاعاتی Scopus, Willey on line library, Science Direct, PubMed, Ovid, google scholar با استفاده از کلید واژه های auditory processing, dyslexia, ERP, MMN بررسی شدند. مقالاتی که شامل بررسی افراد بزرگسال مبتلا به دیسلکسی و یا دارای اختلالات همراه مانند ADHD بودند از پروسه بررسی خارج شدند. در نهایت تعداد ۶ مقاله با بررسی معیارهای ورود و خروج به مطالعه وارد شده و مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها

موج منفی ناهمخوانی (MMN) در پاسخ به محرکات واجی

MMN به عنوان جزئی پیش توجهی از ERP هم نشانه ای از تشخیص تفاوت بین دو محرک استاندارد و انحرافی و هم نشانه ای از توانش حافظه کوتاه مدت شنیداری می باشد. بنابراین می تواند به عنوان معیاری عینی جهت بررسی توانایی تمییز گفتاری مورد استفاده قرار گیرد. منشا موج MMN دو ناحیه تمپورال (Early MMN) و فرونتال (Late MMN) می باشد که به ترتیب در بازه های زمانی حدود ۱۰۰-۲۵۰ و ۳۰۰-۶۰۰ میلی ثانیه ثبت می شوند. احتمالاً Late MMN با محرک های سطح بالاتری مانند هجا و کلمه برانگیخته می شود.^[۱۱] Neuhoff et al در قسمتی از مطالعه خود که با هدف بررسی تاثیر احتمالی فاکتورهای ژنتیکی بر MMN در افراد دیسلکسیک انجام شد، MMN را در ۱۰۵ کودک دیسلکسیک (میانگین سن ۱۱/۵۴) با ۱۰۵ خواهر یا برادر سالم آنها (میانگین سن ۱۲/۳۷) و ۱۵ کودک سالم دیگر مقایسه کردند. جهت اندازه گیری MMN از پارادایم انحرافی منفعل شامل محرک با ترکیب همخوان واکه /ba/ & /da/ (۸۵٪) و محرک انحرافی محرکات به صورت دو گوشی و با استفاده از هدفون برای کودکان پخش شد. محرک استاندارد شامل هجای /da/ (۸۵٪) و محرک انحرافی هجای /ba/ (۱۵٪) با دیرش ۲۴۰ میلی ثانیه بودند. ترتیب ارائه محرکات به شکل شبه رندوم و با ترتیب حداقل ۵ محرک استاندارد بین ۲ محرک انحرافی با SOA^۸ در حد ۹۸۰ میلی ثانیه بود. توجه کودکان به شکل صامت معطوف شده بود. آنها موج MMN را در سه بازه زمانی MMN1 (۸۴-۱۸۸ میلی ثانیه)، MMN2 (۳۰۰-۱۸۸ میلی ثانیه) و Late MMN (۷۰۰-۳۰۰ میلی ثانیه) ثبت کردند. بین MMN1 و MMN2 در هر سه گروه به لحاظ دامنه و تاخیر تفاوتی دیده نشد، اما Late MMN در گروه کودکان سالم به شکل معناداری بزرگتر از کودکان دیسلکسیک و خواهر و برادران سالم آنها به ثبت رسید. آنها Late MMN را تحت نفوذ فاکتورهای ژنتیکی مانند ژن DCDC2 فرض می کنند که باید مشخص شود چگونه در فردی دارای Late MMN کاهش یافته، دیسلکسی تظاهر می یابد، اما در خواهر یا برادر او با همین ویژگی مهارت خواندن طبیعی می باشد.^[۱۱]

Chobert et al به بررسی ۲۴ کودک نرمال (میانگین سنی ۸/۲) و ۲۴ کودک مبتلا به دیسلکسی (میانگین سنی ۱۰/۲) با هدف مطالعه پردازش های پیش توجهی هجا پرداختند. ساختار محرکات هجای همخوان واکه بود. محرک استاندارد هجای /ba/ با فرکانس ۱۰۳ هرتز و دیرش واکه ای ۲۰۸ میلی ثانیه و دیرش کلی ۲۷۸ میلی ثانیه بود. محرکات نامتعارف به دو شکل Large Deviant و Small Deviant

^۸ Syllable Onset Asynchrony

ارائه شدند که برای فرکانس به ترتیب ۱۵۴ هرتز (۴۹٪ افزایش) و ۱۱۷ (۱۳٪ افزایش) و برای دیرش به ترتیب ۱۲۸ (۲۸٪ کاهش با دیرش کلی ۱۹۸ میلی‌ثانیه) و ۱۵۸ (۲۴٪ کاهش با دیرش کلی ۲۲۸ میلی‌ثانیه) تغییر داده شدند. نتایج حاکی از عدم وجود تفاوت بین گروه کودکان نرمال با کودکان دیسلکسیک در زمینه تغییرات فرکانس بود. MMN مرتبط به Large Deviant نسبت به Small Deviant در هر دو گروه بزرگتر بود.^[۲۴] Lovio نیز گزارش می‌کند که پردازش پیش توجهی تغییرات فرکانس در کودکان پیش‌دستانی در معرض ریسک ابتلا به دیسلکسی و نرمال یکسان است.^[۲۴] در مقابل Santos نشان می‌دهد که در پردازش توجه مدار، تغییرات فرکانسی آخرین کلمه‌ی جمله در کودکان دیسلکسیک آسیب دیده است.^[۲۵] در حیطه تغییرات دیرش مشخص گردید که پردازش پیش توجهی دیرش در کودکان دیسلکسیک آسیب دیده است، در حالی که کودکان نرمال دیرش‌های کوتاه و بلند را به شکل پیش توجهی تمیز می‌دادند.^[۲۴]

Meurer et al نشان دادند که کودکان پیش‌دستانی با ریسک خانوادگی ابتلا به دیسلکسی نسبت به گروه سالم از دامنه LMMN کوتاهتری در تشخیص فرکانس انحرافی برخوردارند. همچنین در تشخیص متغیر انحرافی واجی، توپوگرافی دوطرفه در کودکان دیسلکسیک به ثبت می‌رسد، در حالی که در کودک نرمال این توپوگرافی چپ برتر است.^[۲۶] سپس در ادامه این تحقیق به منظور بررسی صحت اثر پیش‌بینی-کننده این دو متغیر ۴۴ نفر از کودکان (۲۱ نفر با ریسک خانوادگی ابتلا به دیسلکسی) در پایه‌های دوم، سوم و پنجم دبستان با تست‌های رفتاری تشخیص توانش خواندن مورد بررسی قرار گرفتند. تست‌ها شامل مهارت‌های واج شناختی، دانش حروف، هوش و ریسک کلی بر پایه معیارهای واج شناختی و پیش‌زمینه‌ای سوادآموزی بود. نتایج حاکی از دقت پیش‌بینی دو متغیر نوروفیزیولوژیک بود. به شکلی که LMMN واجی و LMMN تونال هر دو قابلیت پیش‌بینی توانش خواندن در پایه‌های دوم و سوم را دارا بودند، اما تنها برتری طرفی موج LMMN واجی در پایه پنجم بین کودکان نرمال و دیسلکسیک تفاوت داشت، در حالی که ارزیابی‌های رفتاری در این پایه توانایی تعیین تفاوت‌ها را نداشتند.^[۲۷]

در واقع MMN پس رس^۹ از آنجا که بعد از MMN پیش رس^{۱۰} ظاهر می‌شود، عملکرد متفاوتی دارد که هنوز کاملاً شناخته شده نیست. برخی آن را ناشی از پردازش پیش توجهی تغییرات گفتار^[۲۸] و برخی بازبایی جهت توجه^[۲۹] دانسته که می‌تواند نشانه‌ای از نقص در پردازش گفتار^[۳۰] باشد. نتایج برخی مطالعات بر کاهش Early MMN در کودکان دیسلکسیک اشاره دارد^[۳۱، ۳۲] در حالی که Bishop در مطالعه‌ای مروری نتایج را متغیر ارزیابی می‌کند.^[۳۳، ۳۷]

منشا LMMN واجی در افراد سالم گایروس فوقانی تمپورال چپ می‌باشد، در حالی که در کودکان دیسلکسیک این پردازش دوطرفه می‌باشد که گویای کاهش دخالت بخش زبانی نیمکره چپ در پردازش واج متغیر می‌باشد.^[۲۷] Shankaranaryan برانگیختگی MMN را در ۵۰ کودک دیسلکسیک با ۵۰ کودک نرمال هندی زبان به وسیله محرکات گفتاری و تونال بررسی نمودند. جایگاه تولید، شیوه تولید، واکداری/ایوایی و دیرش هجا به عنوان مشخصه تقابلی هجاهای انتخابی مدنظر قرار داده شد. نتایج حاکی از افزایش زمان نهفتگی MMN در گروه دیسلکسیک نسبت به نرمال در محرکات واجی بود.^[۳۴]

موج منفی ناهمخوانی (MMN) در پاسخ به محرکات تونال

Meurer et al با بررسی MMN نسبت به تغییرات ۳۰ و ۶۰ هرتز در کودکان در معرض ریسک ابتلا به دیسلکسی (با شرط وجود یک مورد دیسلکسی در فامیل درجه ۱) دریافتند که MMN در این کودکان کاهش یافته است^[۲۶] در حالی که Meng در بین کودکان دیسلکسیک و نرمال ۸ تا ۱۳ ساله چنین تقلیلی را در پاسخ به یک تفاوت بزرگ (۱۵۰ هرتز) پیدا نکرد.^[۳۵، ۳۶] او پاسخی شبه MMN را در بازه زمانی ۱۰۹ تا ۱۴۰ میلی‌ثانیه در تقابل‌های واجی /da/، /ta/، /ba/ ثبت کرد و آن را پاسخ ناهمخوانی (MMR)^{۱۱} نامید. در توصیف MMR آن را پاسخی می‌داند که در مکان MMN در کودکان کم‌سن‌تر در هنگام تمییز محرکات با تغییرات کوچک و Short ISIs ظاهر می‌شود (در اینجا ۲۳۸ میلی‌ثانیه). ISI کوتاه اجازه آنالیز اجزای بعدی را که وابسته به زمان پردازش طولانی‌تری هستند را نمی‌دهد.^[۳۶] Meng چنین تفاوتی را در کودکان دیسلکسیک چینی در یک بازه زمانی غیرمعمول (۰-۱۰۰ میلی‌ثانیه) ثبت کرد.^[۳۵]

Lachmann et al با فرض اینکه در مطالعات قبلی کودکان دیسلکسیک به خوبی طبقه‌بندی نشده بودند، کودکان دیسلکسیک را به دو گروه ناروان در خواندن کلمات معمول (دیسلکسی واج شناختی) و ناروان در خواندن کلمات معمول و ناکلمات (دیسلکسی بینایی) تقسیم‌بندی

^۹ Late MMN

^{۱۰} Early MMN

^{۱۱} Mismatch Response

کرد. او تقلیل MMN را تنها در گروه اول با ضعف در خواندن کلمات معمول (۹۸-۱۹۸ میلی‌ثانیه) ثبت کرد، در حالی که انتظار می‌رفت در گروه دوم با نقص واج شناختی شدیدتر عملکرد در تمایز هجا ضعیفتر باشد. او بیان می‌کند که نقص در تطابق واج-نویسه ناشی از ضعف در پردازش تمایز واجی نمی‌باشد. او N250 غیرطبیعی را در کودکان دیسلکسیک شاخص ادراک نامناسب صدا می‌داند. همچنین گروه اول در تغییر ۷۰ هرتز تقلیل MMN را نشان دادند در حالی که در گروه دوم موج MMN با گروه سالم قابل قیاس بود. علت این تفاوت مشخص نمی‌باشد.^[۳۷]

Huttunen کودکان طبیعی و دیسلکسیک ۸/۸ تا ۱۴/۲ ساله را با پارادیم پیوسته ۶۰۰ و ۸۰۰ هرتز با دیرش ۱۰۰ میلی‌ثانیه و محرک انحرافی ۶۰۰ هرتز با دیرش ۳۰ یا ۵۰ میلی‌ثانیه مورد بررسی قرار داد. نتیجه حاکی از عدم تفاوت بین دو گروه و بین دو مدت دیرش بود. تنها اندکی فعالیت بیشتر در نواحی نیمکره چپ گروه دیسلکسیک دیده شد. احتمالاً چنین عدم تفاوتی ناشی از بازه زمانی بسیار کوتاه پارادیم صوتی پیوسته باشد که چیزی در حدود ۳۰۰ میلی‌ثانیه است و اجزای بعدی را حذف می‌کند.^[۳۸]

Shankarnarayan افزایش زمان نهفتگی را در محرکات تونال در گروه دیسلکسیک گزارش می‌نماید، اما این افزایش به اندازه محرکات گفتاری غیرطبیعی نبود است.^[۳۹] اما Schult-korne بین تغییر فرکانسی ۱۰۰ و ۵۰ هرتز تفاوتی نیافت.^[۴۰]

جدول ۱: خلاصه مطالعات ذکر شده

مطالعه	نمونه‌ها(سن)	محرك انحرافی	محرك استاندارد	نتایج
شوبرت و همکاران (۲۰۱۲)	دیسلسکی=۲۴ (۱۰/۲) نرمال=۲۴ (۸/۲)	فرکانس پایه بزرگ=۱۵۷ کوچک=۱۱۷ دیرش واکه(میلی-۶ثانیه) بزرگ=۱۲۸ کوچک=۱۵۸	هجا/ba/ فرکانس پایه=۱۰۳هرتز دیرش (میلی ثانیه) واکه=۲۰۸ کلی=۲۷۸	عدم تفاوت معنادار بین گروه‌ها در فرکانس پایه و دیرش محرك انحرافی بزرگتر باعث بروز MMN بزرگتر می‌شود
نوهوف و همکاران (۲۰۱۲)	دیسلسکی=۱۰۵ (۱۱/۵۴) خ. ب.=۱۰۵ (۱۲/۳۷) نرمال=۱۵ (۱۲/۵۳)	هجا /ba/ (%۱۵)	هجا /da/ (%۸۵)	عدم تفاوت معنادار بین گروه‌ها در MMN1 (۱۸۸-۸۴ میلی ثانیه) MMN2 (۳۰۰-۱۸۸ میلی ثانیه) Late MMN (۷۰۰-۳۰۰ میلی ثانیه)
مورر و همکاران (۲۰۰۳)	دیسلسکی با س.خ.د=۲۱ بدون س.خ.د=۲۳	هجا/da/-/ta/	هجا /ba/ هجا /ba/ یا /da/ (%۸۸)	بروز تفاوت معنادار بین گروه‌ها در MMN کاهش MMN در گروه دیسلکسی واجی در محرکات واجی و تونال موج MMN کودکان دیسلکسیک بینایی مشابه گروه نرمال
لاخمن و همکاران (۲۰۰۵)	دیسلسکی=۱۶ (۹/۳) ۸ مورد دیسلکسی واج شناختی و ۸ مورد دیسلکسی بینایی نرمال=۱۲ (۹/۳)	**هجا /ba/ یا /da/ تن ساده با فرکانس ۷۰۰ یا ۷۷۰ هرتز (%۱۲)	تن ساده با فرکانس ۷۰۰ یا ۷۷۰ هرتز (%۸۸)	
شانکارناریان و موروتی (۲۰۰۷)	دیسلسکی=۵۰ (۱۲-۷) نرمال=۵۰ (۱۲-۷)	هجا /dZa/-/sa/ هجا /da/-/das/	هجا /tΣa/ هجا /da/	زمان نهفتگی MMN در گروه دیسلکسی بیشتر از گروه نرمال در هر دو نوع محرک زمان نهفتگی MMN برای محرک تونال بیشتر از محرک گفتاری در هر دو گروه
هوتانن- اسکات و همکاران (۲۰۰۷)	دیسلسکی=۲۱ (۱۴-۸) نرمال=۲۱ (۱۴-۸)	افزایش دیرش تون با فرکانس ۶۰۰هرتز به میزان ۳۰ و ۵۰ میلی ثانیه	تون خالص ۶۰۰ و ۸۰۰ هرتز با دیرش ۱۰۰ میلی ثانیه	عدم تفاوت معنادار بین دو گروه در تشخیص دیرشهای متفاوت تفاوت معنادار بین دو گروه به لحاظ برتری طرفی قله دامنه موج MMN

خ.ب: خواهران و برادران؛ س.خ.د: سابقه خانوادگی دیسلکسی

** هر گزینه هم به عنوان محرک استاندارد و هم به عنوان انحرافی به کار گرفته شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

آنچه از نتایج بررسی مطالعات به دست آمد، نشان‌دهنده عدم تفاوت در مکان معمول بروز MMN در بین کودکان عادی و دیسلکسیک است، اما در بازه‌های زمانی پیش رس تر از MMN و پس رس تر (بازه زمانی LATE MMN) که مرتبط با تشخیص تفاوت‌ها در سطوح بالاتر و نیز حافظه کاری می باشد تفاوت‌ها بارزتر است.

پاسخ‌های MMN ثبت شده نسبت به تغییرات فرکانس و دیرش اغلب در مقایسه با تغییرات واجی در گروه کودکان در مقایسه با کودکان عادی ثبت ندارد. در برخی مطالعات پاسخ‌های تقلیل یافته و در برخی بدون تغییر گزارش می شود. علت این تفاوت می تواند در ماهیت محرکات باشد. در مطالعاتی که از تغییر فرکانس یک محرک واجی استفاده شده است اغلب تقلیل پاسخ دیده می شود، اما در مطالعاتی که با استفاده از محرکات تونال صورت پذیرفته این تقلیل دیده نمی‌شود.

همچنین ثبت‌های نیمکره‌ای از MMN نشان می‌دهد که پاسخ‌های مغزی افراد مبتلا به دیسلکسیا از برتری طرفی کمتری نسبت به افراد نرمال برخوردار است.^[6]

در نهایت می توان به MMN به عنوان ابزاری جدید در تشخیص زودهنگام اختلال و بررسی اثرات درمانی توجه نمود، اما آنچه در اغلب مطالعات کمتر به آن پرداخته شده است تمایز بین کودکان دیسلکسیک بینیایی و دیسلکسیک شنیداری است که می‌واند در بین داده‌های به دست آمده تفاوت‌های گوناگون به وجود آورد. انجام این تشخیص افتراقی به راحتی و با آنالیز تست‌های رفتاری امکان‌پذیر است، در حالی که در اغلب مطالعات تنها به نمره نهایی تست‌ها به عنوان معیار ورود و خروج نگریسته شده است.

منابع

1. Boets B, Vandermosten M, Poelmans H, Luts H, Wouters J, Ghesquière P. Preschool impairments in auditory processing and speech perception uniquely predict future reading problems. *Research in Developmental Disabilities*. 2011;32(2):560-70.
2. Snowling MJ. *Dyslexia*: Blackwell publishing; 2000.
3. Goswami U, Wang HLS, Cruz A, Fosker T, Mead N, Huss M. Language-universal Sensory Deficits in Developmental Dyslexia: English, Spanish, and Chinese. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2011;23(2):325.
4. Lovio R, Näätänen R, Kujala T. Abnormal pattern of cortical speech feature discrimination in 6-year-old children at risk for dyslexia. *Brain Research*. 2010;1335(0):53-62.
5. Tallal P. Auditory temporal perception, phonics, and reading disabilities in children. *Brain and language*. 1980;9(2):182-98.
6. Kujala T, Näätänen R. The mismatch negativity in evaluating central auditory dysfunction in dyslexia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2001;25(6):535-43.
7. Stein J, Walsh V. To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia. *Trends in Neurosciences*. 1997;20(4):147-52.
8. Clark KA, Helland T, Specht K, Narr KL, Manis FR, Toga AW, et al. Neuroanatomical precursors of dyslexia identified from pre-reading through to age 11. *Brain*. 2014;awu229.
9. Raschle NM, Chang M, Gaab N. Structural brain alterations associated with dyslexia predate reading onset. *NeuroImage*. 2011;57(3):742-9.
10. Leppänen U, Aunola K, Niemi P, Nurmi J-E. Letter knowledge predicts Grade 4 reading fluency and reading comprehension. *Learning and Instruction*. 2008;18(6):548-64.
11. Neuhoff N, Bruder J, Bartling J, Warnke A, Remschmidt H, Müller-Myhsok B, et al. Evidence for the late MMN as a neurophysiological endophenotype for dyslexia. *PloS one*. 2012;7(5):e34909.
12. Z. J. Darsneme Potansiel-haye bar-angikhteye Shenavayi (In Persian). Tehran.: Danjeh.; 1389.
13. Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, Friston KJ. The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clinical Neurophysiology*. 2009;120(3):453-63.
14. Näätänen R. *Attention and brain function*: Psychology Press; 1992.
15. Jääskeläinen IP, Ahveninen J, Bonmassar G, Dale AM, Ilmoniemi RJ, Levänen S, et al. Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(17):6809-14.

16. Atienza M, Cantero JL. Complex sound processing during human REM sleep by recovering information from long-term memory as revealed by the mismatch negativity (MMN). *Brain research*. 2001;901(1):151-60.
17. Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Arezzo JC. Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(21):11962-7.
18. Hari R, Rif J, Tiihonen J, Sams M. Neuromagnetic mismatch fields to single and paired tones. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1992;82(2):152-4.
19. Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, von Cramon DY, Schröger E. Differential Contribution of Frontal and Temporal Cortices to Auditory Change Detection: fMRI and ERP Results. *NeuroImage*. 2002;15(1):167-74.
20. Grau C, Fuentemilla L, Marco-Pallarés J. Functional neural dynamics underlying auditory event-related N1 and N1 suppression response. *NeuroImage*. 2007;36(3):522-31.
21. Doeller CF, Opitz B, Mecklinger A, Krick C, Reith W, Schröger E. Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence. *NeuroImage*. 2003;20(2):1270-82.
22. Hasko S, Groth K, Bruder J, Bartling J, Schulte-Körne G. What does the brain of children with developmental dyslexia tell us about reading improvement? ERP evidence from an intervention study. *Frontiers in human neuroscience*. 2014;8.
23. Shaywitz SE, Shaywitz BA. Paying attention to reading: the neurobiology of reading and dyslexia. *Development and psychopathology*. 2008;20(04):1329-49.
24. Chobert J, François C, Habib M, Besson M. Deficit in the preattentive processing of syllabic duration and VOT in children with dyslexia. *Neuropsychologia*. 2012;50(8):2044-55.
25. Santos A, Joly-Pottuz B, Moreno S, Habib M, Besson M. Behavioural and event-related potentials evidence for pitch discrimination deficits in dyslexic children: Improvement after intensive phonic intervention. *Neuropsychologia*. 2007;45(5):1080-90.
26. Maurer U, Bucher K, Brem S, Brandeis D. Altered responses to tone and phoneme mismatch in kindergartners at familial dyslexia risk. *Neuroreport*. 2003;14(17):2245-50.
27. Maurer U, Bucher K, Brem S, Benz R, Kranz F, Schulz E, et al. Neurophysiology in Preschool Improves Behavioral Prediction of Reading Ability Throughout Primary School. *Biological Psychiatry*. 2009;66(4):341-8.
28. Čeponienė R, Lepistö T, Soininen M, Aronen E, Alku P, Näätänen R. Event-related potentials associated with sound discrimination versus novelty detection in children. *Psychophysiology*. 2004;41(1):130-41.
29. Wetzel N, Widmann A, Berti S, Schröger E. The development of involuntary and voluntary attention from childhood to adulthood: a combined behavioral and event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117(10):2191-203.
30. Schulte-Körne G, Deimel W, Bartling J, Remschmidt H. Auditory processing and dyslexia: evidence for a specific speech processing deficit. *Neuroreport*. 1998;9(2):337-40.
31. Sebastian C, Yasin I. Speech versus tone processing in compensated dyslexia: discrimination and lateralization with a dichotic mismatch negativity (MMN) paradigm. *International Journal of Psychophysiology*. 2008;70(2):115-26.
32. Baldeweg T, Richardson A, Watkins S, Foale C, Gruzelier J. Impaired auditory frequency discrimination in dyslexia detected with mismatch evoked potentials. *Annals of neurology*. 1999;45(4):495-503.
33. Bishop D. Using mismatch negativity to study central auditory processing in developmental language and literacy impairments: where are we, and where should we be going? *Psychological bulletin*. 2007;133(4):651.
34. Shankarnarayan VC, Maruthy S. Mismatch negativity in children with dyslexia speaking Indian languages. *Behavioral and Brain Functions*. 2007;3(1):36.
35. Meng X, Sai X, Wang C, Wang J, Sha S, Zhou X. Auditory and speech processing and reading development in Chinese school children: behavioural and ERP evidence. *Dyslexia*. 2005;11(4):292-310.
36. Schulte-Körne G, Bruder J. Clinical neurophysiology of visual and auditory processing in dyslexia: A review. *Clinical Neurophysiology*. 2010;121(11):1794-809.
37. Lachmann T, Berti S, Kujala T, Schröger E. Diagnostic subgroups of developmental dyslexia have different deficits in neural processing of tones and phonemes. *International Journal of Psychophysiology*. 2005;56(2):105-20.
38. Huttunen T, Halonen A, Kaartinen J, Lyytinen H. Does mismatch negativity show differences in reading-disabled children compared to normal children and children with attention deficit? *Developmental neuropsychology*. 2007;31(3):453-70.