

基于虚拟开车环境的自闭症儿童脑电样本熵

雷敏 孟光 张文明 Nilanjan Sarkar

Sample entropy of electroencephalogram for children with autism based on virtual driving game

Lei Min Meng Guang Zhang Wen-Ming Nilanjan Sarkar

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 65, 108701 (2016) DOI: 10.7498/aps.65.108701

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.108701>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2016/V65/I10>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于频率切片小波变换和支持向量机的癫痫脑电信号自动检测

Automatic seizure detection of electroencephalogram signals based on frequency slice wavelet transform and SVM

物理学报.2016, 65(3): 038703 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.038703>

基于 AdaBoost 算法的癫痫脑电信号识别

Recognition of epilepsy electroencephalography based on AdaBoost algorithm

物理学报.2015, 64(12): 128701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.128701>

基于自适应模板法的脑电信号转移熵分析

Transfer entropy analysis of electroencephalogram based on adaptive template method

物理学报.2015, 64(8): 088701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.088701>

改进的相对转移熵的癫痫脑电分析

Analysis on relative transfer of entropy based on improved epileptic EEG

物理学报.2014, 63(21): 218701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.218701>

基于 Kendall 改进的同步算法癫痫脑网络分析

An improved synchronous algorithm based on Kendall for analyzing epileptic brain network

物理学报.2014, 63(20): 208705 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.208705>

基于虚拟开车环境的自闭症儿童脑电样本熵*

雷敏^{1)†} 孟光¹⁾ 张文明¹⁾ Nilanjan Sarkar²⁾

(上海交通大学机械与动力工程学院, 机械系统与振动国家重点实验室, 振动所, 上海 200240)

(Robotics and Autonomous Systems Laboratory, Department of Mechanical Engineering, Vanderbilt University, USA)

(2015年11月10日收到; 2016年2月5日收到修改稿)

自闭症谱系障碍是一种涉及感觉、情感、记忆、语言、智力、动作等认知功能和执行功能障碍的精神疾病。本文从神经工效学角度出发, 用虚拟开车环境作为复杂多任务激励源将大脑系统与人体动作控制等有机地结合起来, 通过对脑电信号的滑动平均样本熵分析来探索自闭症儿童在虚拟开车环境中的脑活动特征。研究发现不论是休息状态还是开车状态, 自闭症患者的滑动平均样本熵总体上低于健康者, 尤其在前额叶、颞叶、顶叶和枕叶功能区, 表明自闭症儿童的行为适应性较低。不过, 自闭症患者的开车状态与健康受试者的休息状态比较接近, 表明虚拟开车环境或许有助于自闭症患者的干预治疗。此外, 自闭症患者在颞叶区呈现显著性右半球优势性。本研究为进一步深入开展自闭症疾病的机理研究及其诊断、评估和干预等研究提供一种新的研究思路。

关键词: 自闭症, 虚拟开车, 样本熵, 脑电信号

PACS: 87.85.-d, 05.10.-a, 87.19.xt

DOI: 10.7498/aps.65.108701

1 引言

自从1943年美国儿童精神病医生 Kanne 利用行为心理学首次报道了11例孤独症患儿以来, 自闭症患者人数逐年剧增^[1,2]。在中国, 自1982年陶国泰先生率先报道了4例中国自闭症患儿以来, 自闭症发病率也迅速攀升^[3,4]。自闭症(ASD)是一种广泛性精神发展障碍, 涉及感觉、情感、记忆、语言、智力、思维、动作等认知功能和执行功能障碍^[5]。为此, 研究人员分别在脑解剖生理学、遗传学、基因学、药理学、神经生理解剖学和神经心理学等诸多方面开展了各种自闭症的相关研究, 以探索自闭症的病因、研究自闭症的诊断和评估方法以及如何进行干预治疗等^[3-9]。尽管已有一些自闭症的诊断评估手段、标准以及康复机构等, 但关于自闭症的研

究中仍然存在尚不清楚的诸多问题, 如至今仍不清楚在复杂环境中自闭症患者的脑活动情况。

目前, 许多学者已利用神经图像技术和脑电信号(EEG)分析技术无损检测对自闭症患者的脑活动开展了广泛研究, 在脑结构和脑功能方面给予自闭症不少解释和认知理解^[10,11]。在神经图像技术中, Courchesne等^[12]发现自闭症患者脑的额叶、颞叶皮层和杏仁核等区域存在发育过快的现象。Weinstein等^[13]通过利用扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)对镇静剂作用下的自闭症儿童进行了研究, 发现白质的完整性存在异常。Ambrosino等^[14]通过尽快按按钮响应所看见的图像实验利用功能性磁共振成像(fMRI)方法研究了自闭症受试者的脑功能激活和连接, 没有发现异常情况。Chen等^[15]在研究自闭症与正常者在休息状态中的分类中发现自闭症患者的脑缺省模

* 国家自然科学基金创新研究群体科学基金(批准号: 51421092)、国家自然科学基金(批准号: 10872125)、上海市自然科学基金(批准号: 06ZR14042)、机械系统与振动国家重点实验室基金(批准号: MSV-MS-2010-08)、校医工交叉基金项目(批准号: YG2013MS74)、美国NSF项目(批准号: 0967170, 1264462)和美国NIH项目(批准号: 1R01MH091102-01A1, 1R21MH103518-01)资助的课题。

† 通信作者。E-mail: leimin@sjtu.edu.cn

式网络、额顶网络、扣带岛盖网络之间存在异常连接. Hahamy 等^[16]最近在分析休息状态的脑 fMRI 成像时,发现自闭症患者脑功能连接异常的一个新特征——自发连接模式的扭曲特性. Zhu 等^[17]利用功能近红外光谱成像技术研究发现自闭症儿童在眼睛跟踪红点状态中脑前额叶皮层的脑激活和功能联结异常. Li 和 Zhu^[8]综述了在道德推理实验中通过脑成像技术发现自闭症患者在多个不同区域处的脑激活状态与正常受试者存在显著性差异. 不过,这些图像技术不仅时间分辨率很低,而且由于设备所限,实验状态只能是一些动作幅度小的简单状态,如睡眠、休息和简单任务等. 而 EEG 检测技术则具有高的时间分辨率和测量灵活的特点, EEG 已作为一个可表征大脑活动状态的重要因素被研究. 近年来,一些学者已开始对自闭症患者的 EEG 进行了分析研究^[11].

目前,绝大多数基于 EEG 的自闭症研究都是从频谱分析的角度出发,探索 δ (1—4 Hz), θ (4—8 Hz), α/μ (8—13 Hz), β (13—30 Hz), γ (30—70 Hz) 等五个不同频段的频谱特征(如绝对值功率谱、相对功率谱等),但这些研究只有部分会有一致的结果^[11,18]. 2007年 Chan 等^[19]发现睁眼状态时,相对 α 频谱较低,与 Cantor 等^[20]1986年的结果一致,但 δ 的绝对值较高,而 Cantor 等则指出 δ 是百分比比较高,并且 Mathewson 等^[21]2012年发现睁眼时有较高的 α 频谱;同时, Chan 等指出所有通道的结果一致,而 Coben 等^[22]2008年发现不同区域频率段变化不同. 同时, Orekhova 等^[23]2007年研究发现自闭症儿童在睁眼保持视觉专注的状态时, γ 频段的活动会增加, van Diessen 等^[24]2015年发现在闭眼休息状态中 γ 振动的功率谱有所增加,而 Sheikhan 等^[25,26]2009和2012年发现局部区域会出现减少的 γ 频段活动, Maxwell 等^[27]2015年指出在睁眼休息状态中自闭症右侧脑部位的 γ 振动的功率谱有所降低. Tierney 等^[28]2012年发现6个月婴儿的脑电在 β 频段的功率较低,而王秀英等^[29]2013年发现自闭症儿童在清醒时额区和中央区 β 频段功率与正常对照组无明显差异. Chan 等^[30]发现自闭症患者在内功锻炼后的图片记忆测试实验中 EEG 的 θ 相干度有显著增加. 这些富有争议性的结果表明 EEG 具有极其复杂的特性.

考虑到脑本身具有高度非线性复杂性的动

力学特征,目前一些学者已开始从非线性动力学角度出发,利用非线性分析方法探索自闭症患者 EEG 中的非线性特征^[31],不过,关于自闭症患者脑电 EEG 信号的非线性分析研究也只是刚刚起步,相关的文献还很少(如表 1 所列). Sheikhan 等^[32]2007年利用 Lempel-Ziv 复杂度和短时傅里叶变换探讨了自闭症患者和正常人之间的差异. Bosl 等^[33]和 Catarino 等^[34]2011年提出可以利用多尺度熵分析 EEG 以研究自闭症谱系条件和探索自闭症患者的信号复杂度,并指出自闭症患者的脑电复杂度存在显著性降低. Ahmadlou 等^[35,36]结合混沌理论、小波和神经网络提出了一种混沌小波神经网络方法对自闭症进行了研究,随后又利用改进的视觉图像无尺度能量(the power of scale-freeness of the visibility graph, PSVG)方法开展了自闭症自动诊断评估研究. Keh 等^[37]2012年对自闭症儿童脑电 EEG 进行了非线性分析,初步探索了正常儿童、中度自闭症儿童和深度自闭症儿童的差异,尽管存在一些差异,但也存在很多交叉部分. 雷敏等^[38]2015年初步探索了自闭症儿童在开车状态中的不同脑区具有不同的半球优势性. 此外,关于自闭症脑电 EEG 研究的实验设计也十分简单和单一,目前几乎都是闭眼或睁眼的休息状态,或简单的视觉刺激任务(如图片识别),几乎没有复杂的多任务情况(如表 1 所示). 总之,关于自闭症患者脑功能区的脑活动研究还很缺乏,尤其是复杂多任务激励下反映自闭症儿童认知功能和执行功能障碍的脑功能区脑活动状态研究.

本文的研究目的如下: 1) 检验自闭症患者和健康者之间是否存在相似或不同的样本熵复杂模式,这里假设休息状态时自闭症患者的样本熵值低于健康者的值,以反映自闭症患者在休息状态中脑活动情况低于健康者; 2) 检验在复杂行为情况,自闭症患者是否不同于健康者的样本熵值,这里假设自闭症患者的样本熵值低于健康者,以反映自闭症患者的行为适应性较低; 3) 检验复杂行为中自闭症患者的样本熵值是否接近健康者在休息时的样本熵值,这里假设自闭症患者在复杂行为中的脑活动情况接近正常人,以表明适当运动会有助于自闭症患者的脑功能锻炼; 4) 检验自闭症患者和健康者之间是否存在脑半球差异性,这里假设自闭症患者和健康者总体上具有相似的脑半球优势性,只是自闭症患者左颞叶的样本熵值显著性低于右颞叶,而健康者

的显著性较弱,以反映自闭症患者的左颞叶区功能障碍.为此,本文利用虚拟开车环境作为大脑系统的外在激励源,通过自闭症儿童的具体驾驶操作,来激励大脑的复杂综合认知功能和执行功能,提

出利用滑动平均样本熵分析方法对自闭症儿童复杂多任务中大脑活动的电信号 EEG 进行分析研究,检验上述假设,探索自闭症儿童在认知功能和执行功能方面脑功能区的脑活动机理.

表1 自闭症患者脑电的非线性研究现状
Table 1. The history of nonlinear investigation on EEG of subjects with autism.

研究文献	受试者	实验设计	分析方法	主要发现
[32]	11位患者(2女,年龄 9.2 ± 1.4 岁); 10位控制者(4女, 9.4 ± 0.9 岁)	10/20系统, 21通道, 采样频率256 Hz, 100 Hz低通滤波, 采集30 min以上. 睁眼休息状态	Lempel-Ziv 复杂度、短时傅里叶变换和带宽短时傅里叶变换	自闭症和正常人(F7, T3, T5)之间的 Lempel-Ziv 复杂度存在差异, 尤其是带宽短时傅里叶变换的 Lempel-Ziv 复杂度差异最显著.
[35]	9位自闭症儿童(6—13岁, 平均10.8岁); 8位正常发展者(7—13岁, 平均11.2岁)	10/20系统, 19通道, 采样频率256 Hz, 60 Hz低通滤波, 采样长度3 min. 静坐休息状态, 没有任何动作、眨眼、吞咽等	频率段中的 Higuchi 分形维数和 Katz's f 分形维数	在 γ (F4, F8), β (F4, O2, F7, F8), α (F8) 频段中 HFD 的差异显著; 在 γ (Fp1, O1, F7, F8, T5, T6), β (Fp2, Fz, Pz), δ (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, T3, T5, Fz, Cz, Pz) 频段中 KFD 的差异显著
[33]	46名有自闭症病史家庭的婴儿(6—24月)和33正常发展婴儿(6—24月)	64通道, 采样频率250 Hz, 0.1—100 Hz带通滤波, 采集长度2 min, 分析长度20 s. 睁眼休息状态	多尺度熵	所有年龄中自闭症高风险群在所有电极所有时间尺度上展现出一致的低复杂度, 尤其在9—12个月.
[34]	15名自闭症成年人(23.79—42.34岁)和15名正常发展者(21.5—37.77岁)	10/20系统, 21通道, 采集频率1000 Hz, 0.1—50 Hz带通频率, 采样长度5.5 min, 分析长度40 s. 认知任务, 即: (1) 30张脸图(15女); (2) 30张座椅图	多尺度熵	当时间尺度增加, 在颞叶-顶叶和枕叶区自闭症患者的复杂度显著性降低, 尤其顶叶区; 自闭症和正常者的脸图识别的 MSE 值都增高, 在 PSD 中没有差异
[36]	9名自闭症患者(7—13岁, 平均10.8岁)和9名健康者(7—13岁, 平均11.1岁)	10/20系统, 19通道, 采样频率256 Hz, 采样长度5 min. 闭眼休息	全频段和子频段中的模糊同步似然(Fuzzy SL)	在枕叶区与额叶和中区联系以及右颞叶与右颞叶和顶叶区联系, θ 频段的 Fuzzy SL 全部最有判断性.
[37]	5组中度自闭症跟踪数据、5组正常人跟踪数据、5组严重自闭症跟踪数据	采样频率每秒125点数据, 采样长度20—30 min, 分析长度4277点. 清醒、欲睡和睡眠	Lempel-Ziv 复杂度、预报误差、协方差复杂性	中度自闭症的脑电与严重的和正常的之间存在明显差异; 而正常与严重之间没有明显差异. 预报误差方法最为有效.
[38]	5位自闭症患者(7—17岁)	6次实验, 每次实验包括两种状态: (1) 休息状态, 大约3 min; (2) 虚拟驾车状态, 大约5 min.	样本熵	在脑的前额叶、额叶和颞叶区域, 自闭症受试者的呈现出右半球优势, 在顶叶区, 呈现出左半球优势.

2 方 法

2.1 虚拟开车实验方法

针对自闭症患者存在认知功能和执行功能异常的特点, 本文利用虚拟驾车环境将受试者的开车多任务复杂行为与脑活动有机地结合起来, 通过对

脑皮层电活动信号的样本熵分析, 探索自闭症患者的脑功能特征.

整个实验包括两部分^[38,39]: 第一部分, 受试者被要求进行3 min的静坐、呼吸自然的休息阶段; 第二部分, 大约5 min的开车阶段, 即受试者被要求按照电脑屏幕显示的虚拟道路行驶状态进行虚拟驾车操作, 操作步骤类似于实际车辆, 如图1所示.

根据国际10-20标准,从脑皮层AF3, AF4, F7, F8, F3, F4, FC5, FC6, T7, T8, P7, P8, O1, O2等14个位置处(如图2所示圆圈标注)采集EEG, P3和P4为参考电极(如图2所示黑色圆点标注),采样频率为128 Hz. 其中, 休息状态的EEG作为脑电的基线信号, 以反映休息状态的脑活动情况, 可作为多任务复杂环境中脑活动信号的参考基础; 驾驶状态的EEG作为脑电活动信号, 以反映开车状态中脑功能区的脑活动情况. 所有实验过程都是在美国范德堡大学Robotics and Autonomous Systems Laboratory实验室完成的.



图1 虚拟驾车环境

Fig. 1. Virtual driving environment.

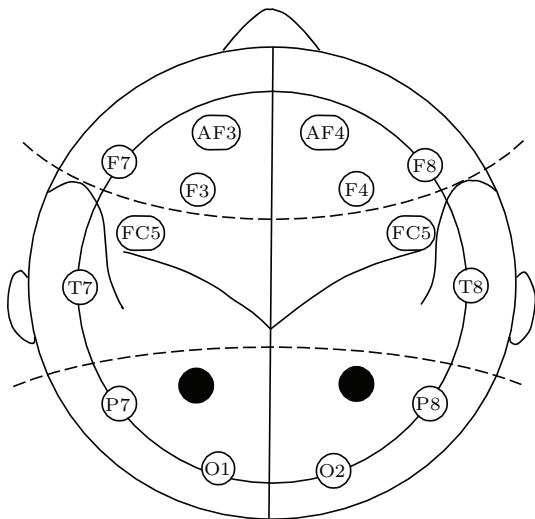


图2 脑电电极分布情况(脑电电极位置为圆圈, 参考电极位置为黑色圆点)

Fig. 2. Distribution of EEG electrodes (circle for EEG electrodes, black dot for reference electrodes).

2.2 滑动平均样本熵分析方法

熵值定量刻画了一个物理系统或信号中所含的不稳定性. 目前已有多种熵值估算方法, 如

样本熵、近似熵、信息熵等, 其中样本熵因其一致性较好、抗噪性能较好、适合于短数据分析, 已被用于临床脑电的分析^[40,41], 如目前自闭症患者的脑电多尺度熵分析中的熵计算部分就是样本熵算法^[35,36], 但只是对数据长度20 s或40 s的数据进行了整体分析. 理论上, 样本熵是对平稳时间序列数据的熵估计^[42], 而在长时间的开车或休息状态中, 受试者的EEG是随时间变化而变化的, 是非平稳的. 为此, 本文提出对长数据EEG进行滑动分析, 在每个分析窗中可假设所分析的数据是平稳的, 进而研究EEG的滑动平均样本熵特征, 以反映长时间复杂环境中脑活动的总体情况. 具体方法如下:

1) 首先将每个通道的EEG分成连续若干段的数据长度为 N 的时间序列 $\{u(j): 1 \leq j \leq N\}$;

2) 对于该时间序列 $u(j)$, 构建向量 \mathbf{X}_m : $\mathbf{X}_m(i) = \{u(i+k)|0 \leq k \leq m-1\}$, 其中 $i = 1, 2, \dots, N-m$, m 为嵌入维数. 则任意两个不同向量的距离为 $d[\mathbf{X}_m(i), \mathbf{X}_m(j)] = \max\{|u(i+k) - u(j+k)|: 0 \leq k \leq m-1, i, j = 1, 2, \dots, N-m, j \neq i\}$;

3) 对于每个 i 的向量 $\mathbf{X}_m(i)$, 计算距离 $d[\mathbf{X}_m(i), \mathbf{X}_m(j)]$ 小于 $r \times SD$ (SD 为序列 u 的标准差)的 $\mathbf{X}_m(j)$ 的个数 $N_m(i)$, 则 $\mathbf{X}_m(j)$ 匹配 $\mathbf{X}_m(i)$ 的概率为^[42]

$$C_i^m(r) = N_m(i)/(N-m+1), \quad (1)$$

则有

$$C^m(r) = (N-m)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m} C_i^m(r), \quad (2)$$

其中 $r = 0-1SD$ (SD 为所计算数据的标准差), 一般在 $0.1-0.3SD$ 之间, 这里取为 $0.2SD$;

4) 同理, 计算维数为 $m+1$ 时的 $\mathbf{X}_{m+1}(j)$ 匹配 $\mathbf{X}_{m+1}(i)$ 的概率:

$$C_i^{m+1}(r) = N^{m+1}(i)/(N-m), \quad (3)$$

则有

$$C^{m+1}(r) = (N-m-1)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m} C_i^{m+1}(r), \quad (4)$$

对于有限的时间序列, 样本熵的估计值为

$$SampEn(m, r, N) = -\ln(C^{m+1}(r)/C^m(r)), \quad (5)$$

其中, N 为数据长度. 嵌入维数 m 通常选取为 1 或 2 [31,42,43], 但由于大脑是高度复杂的高维系统, 甚至是超高维的 [44], 因此根据 Takens 嵌入定理, 脑电信号的嵌入维数或许应该是高维的, 这样或许会更好地反映出原始系统的动力学特性, 为此, 本文采用了低维(嵌入维数 2) 和高维(嵌入维数 6) 的样本熵估算对受试者 EEG 进行分析研究;

5) 最后, 计算整个数据中所有段的样本熵平均值, 即为每个通道 EEG 的滑动平均样本熵值. 这不仅可兼顾数据的平稳性和非平稳性, 也可以避免脑电测量中的干扰影响, 从而反映了长时休息状态或开车状态中脑功能区的脑活动总体情况, 这将有利于探讨在复杂多任务情况下脑的认知功能和执行功能特征.

3 基于虚拟开车环境的自闭症脑电信号分析

3.1 脑电数据

利用上节介绍的实验方法对 17 位受试者进行了脑电数据采集, 其中 12 位自闭症患者(年龄 13—18 岁, 平均年龄 15 岁), 根据自闭症诊断观察量表 (autism diagnostic observation schedule, ADOS) 的评价, 5 位中度自闭症, 7 位深度自闭症, 及 5 位健康者(年龄 16—27 岁, 平均年龄 21 岁), 所有受试者均了解该实验的整个过程, 尤其开车过程. 脑电数据在 Matlab 环境中离线进行分析, 分析数据首先进行了预处理, 其中剔除开始和结尾各 1 s 的数据, 以减少不在开车状态的干扰, 并去除小于 0.05 Hz 的数据, 以降低数据传输中的极低频干扰. 然后, 考虑到计算时间问题, 所分析的数据都在 10 s 分析窗和 10 s 滑动窗的情况进行计算, 最后取整体数据的平均样本熵估计值进行分析.

3.2 脑电数据分析

这里, 首先参照通常的样本熵参数选择, 即维数 m 选为 2, 计算了开车状态的脑电活动信号和休息状态的脑电基线信号的滑动平均样本熵值(如图 3 和表 2 所示), 其中红色为自闭症患者的分析曲线, 蓝色为健康者的曲线. 由图 3 可以看出, 尽管存在一些交叉, 但不论自闭症患者还是健康者, 休息状态中脑电基线信号的滑动平均样本熵值总体上

低于开车状态中脑电活动信号. 同时, 由各通道相应的 EEG 的滑动平均样本熵值均值和方差(如表 2 所列)可以看出, 自闭症患者的休息状态脑电基线信号和开车状态脑电活动信号的样本熵均值总体上均低于健康者.

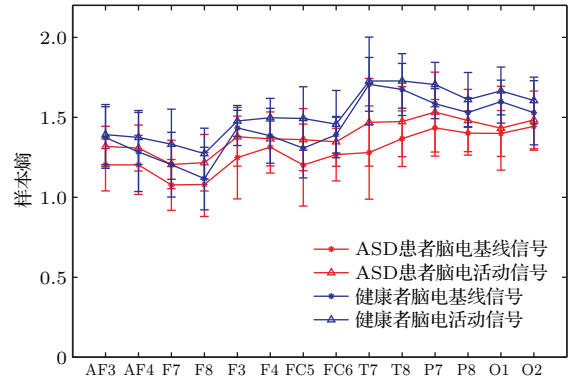


图 3 自闭症患者和健康者的脑电样本熵分析 ($m = 2$)
Fig. 3. Analysis of sample entropy of EEG between ASD subjects and healthy subjects ($m = 2$).

进而对自闭症患者和健康者之间的脑电样本熵值进行 t 检验分析(如表 3 所列), 可以看出, 在休息状态情况下, AF3, T7, T8, P7, P8 和 O1 等通道的 p 值均小于 0.05, 说明相应的自闭症患者脑电基线信号样本熵在 95% 置信度范围内明显低于健康者; 在开车状态情况下, T7, T8 和 O1 等通道的 p 值均小于 0.05, 表明相应的自闭症患者脑电活动信号样本熵在 95% 置信度范围内明显低于健康者. 并且, 除了颞叶区 (T7 和 T8) 外, 自闭症患者开车状态的脑电活动信号比较接近于健康者休息状态的脑电基线信号, p 值大于 0.05.

由表 3 中休息状态和开车状态之间脑电样本熵的 t 检验可以看出, 在嵌入维数为 2 的情况下, 对于自闭症患者, AF3, F7 和 F8 通道的 p 值都小于 0.05, 表明相应的脑电基线信号样本熵在 95% 置信度范围内小于脑电活动信号, 而且 FC5 和 T7 的 p 值也很接近 0.05, 分别为 0.0502 和 0.0575, 而对于健康者, 则发现没有 p 值小于或很接近 0.05, 说明没有相应的显著性差异, 图 4 (b) 也体现了这些特点. 不过, 对于自闭症患者来说, 尽管有三个通道的脑电基线信号和脑电活动信号的样本熵存在显著性差异, 但其间仍然存在一些交叉, 如图 4 (a) 所示. 图 4 为脑电活动信号与脑电基线信号的样本熵之差的统计分析图. 总的来说, 自闭症患者的脑电不同于健康者.

表2 自闭症患者和健康者的脑电样本熵值 ($m = 2$)
Table 2. The sample entropy of EEG between ASD subjects and healthy subjects ($m = 2$).

通道	患者样本熵值		健康者	
	休息状态	开车状态	休息状态	开车状态
AF3	1.2028±0.1629	1.3183±0.1263	1.3738±0.1924	1.3924±0.1880
AF4	1.2030±0.1850	1.3082±0.1439	1.2836±0.2473	1.3744±0.1687
F7	1.0776±0.1590	1.2056±0.1512	1.2038±0.2025	1.3320±0.2191
F8	1.0804±0.2004	1.2165±0.1768	1.1173±0.1957	1.2731±0.1593
F3	1.2487±0.2588	1.3786±0.1836	1.4337±0.1100	1.4776±0.0967
F4	1.3139±0.1624	1.3655±0.1684	1.3850±0.1717	1.4979±0.1209
FC5	1.2017±0.2563	1.3609±0.1941	1.3072±0.1857	1.4928±0.1983
FC6	1.2672±0.1645	1.3468±0.1526	1.3910±0.1145	1.4577±0.2105
T7	1.2799±0.2913	1.4694±0.2743	1.7067±0.1680	1.7271±0.2745
T8	1.3669±0.1739	1.4736±0.2197	1.6744±0.1626	1.7279±0.1705
P7	1.4347±0.1770	1.5329±0.2496	1.5854±0.0938	1.7050±0.1389
P8	1.4015±0.1378	1.4800±0.1947	1.5305±0.0921	1.6112±0.1695
O1	1.3993±0.1437	1.4322±0.2626	1.5982±0.1343	1.6653±0.1493
O2	1.4439±0.1492	1.4837±0.1806	1.5288±0.2003	1.6057±0.1458

表3 自闭症患者和健康者之间的脑电样本熵 t 检验分析 ($m = 2$)
Table 3. The t -test analysis of sample entropy of EEG between ASD subjects and healthy subjects ($m = 2$).

通道	患者与健康者之间的 p 值		患者开车状态与健康者休息状态之间的 p 值	休息与开车之间的 p 值	
	休息状态	开车状态		患者	健康
AF3	0.0401	0.1766	0.2440	0.0326	0.4407
AF4	0.2339	0.2114	0.6008	0.0670	0.2585
F7	0.0937	0.0938	0.5080	0.0278	0.1824
F8	0.3663	0.2732	0.8388	0.0458	0.1024
F3	0.0747	0.1388	0.2725	0.0850	0.2612
F4	0.2152	0.0672	0.4156	0.2265	0.1319
FC5	0.2104	0.1118	0.6965	0.0502	0.0826
FC6	0.0744	0.1197	0.2859	0.1160	0.2755
T7	0.0042	0.0490	0.0476	0.0575	0.4454
T8	0.0021	0.0181	0.0435	0.1002	0.3127
P7	0.0478	0.0860	0.3294	0.1393	0.0746
P8	0.0382	0.1051	0.2962	0.1334	0.1883
O1	0.0092	0.0427	0.1025	0.3534	0.2382
O2	0.1736	0.1013	0.3276	0.2812	0.2537

表4 维数 $m = 6$ 时自闭症患者脑电样本熵分析
Table 4. Analysis of sample entropy for ASD subjects under dimension $m = 6$.

通道	样本熵值		p 值
	休息状态	开车状态	
AF3	0.9240±0.1116	1.0133±0.0878	0.0202
AF4	0.9452±0.1469	1.0406±0.1056	0.0406
F7	0.7806±0.1137	0.8823±0.1138	0.0197
F8	0.8359±0.1408	0.9361±0.1381	0.0463
F3	0.9267±0.1636	1.0162±0.1117	0.0659
F4	1.0053±0.1179	1.0521±0.1214	0.1741
FC5	0.8356±0.1387	0.9656±0.1302	0.0136
FC6	0.9244±0.1059	0.9939±0.0997	0.0560
T7	0.8594±0.2075	1.0117±0.2072	0.0429
T8	1.0684±0.1415	1.1810±0.1622	0.0418
P7	1.0854±0.1451	1.1828±0.1781	0.0781
P8	1.0192±0.0970	1.0806±0.1188	0.0897
O1	1.0817±0.1270	1.1165±0.1760	0.2923
O2	1.1005±0.1231	1.1619±0.1233	0.1175

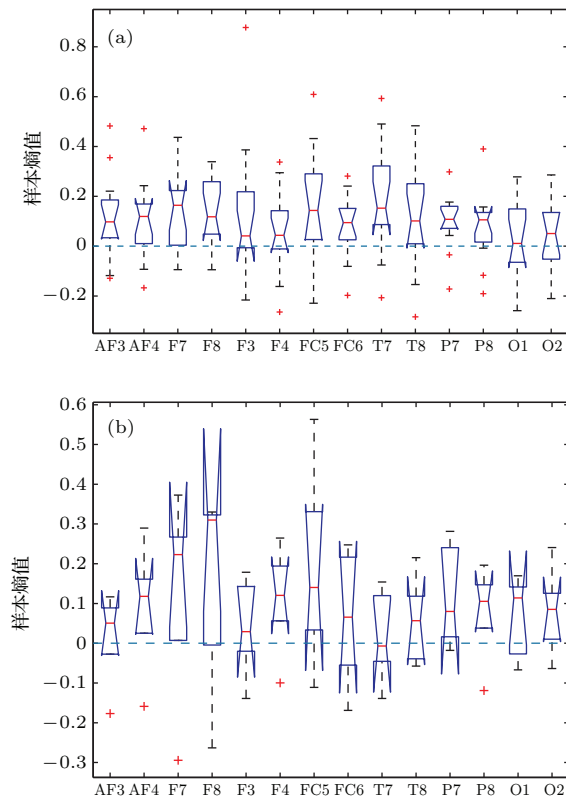


图4 (网刊彩色) 脑电活动和脑电基线信号的样本熵之差分析 ($m = 2$) (a) 患者; (b) 健康
Fig. 4. (color online) The difference of sample entropy of the activity EEG and baseline EEG ($m = 2$): (a) ASD subjects; (b) healthy subjects.

为了进一步探索自闭症患者EEG所存在的更显著性特征, 本文考虑到EEG的高维、高复杂性, 于是估算了维数6的滑动平均样本熵值. 表4为嵌入维数为6时的样本熵值及 t 检验 p 值结果, 可以看出, 对于自闭症患者, AF3, AF4, F7, F8, FC5, T7 和 T8 等通道的 p 值都小于 0.05, 研究表明这些通道的脑活动信号熵平均值在 95% 置信度范围内都高于基线信号, 说明开车状态下脑活动信号比休息时脑基线信号要复杂, 尽管仍存在一些交叉 (如图5所示). 图5为维数6自闭症患者脑电活动信号平均样本熵与脑电基线信号平均本熵之差的统计分析图, 如果该差值大于零, 表示脑电活动信号比基线信号更复杂, 否则, 说明脑电基线信号比脑电活动信号更复杂.

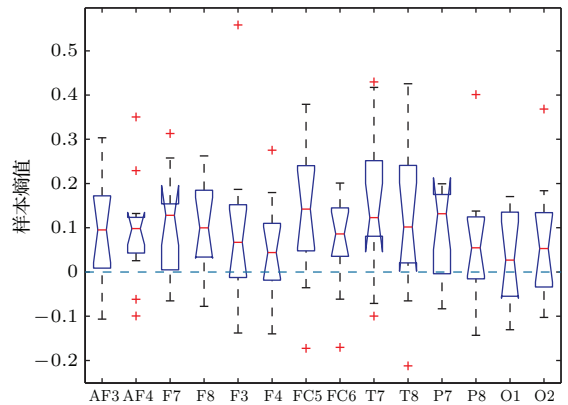


图5 (网刊彩色) 自闭症儿童脑电活动信号与基线信号的样本熵值之差分析 ($m = 6$)
Fig. 5. (color online) The analysis of difference between the sample entropies of EEG activity signals and those of EEG baseline signals for children with autism ($m = 6$).

表5 基于 t 检验的自闭症患者脑半球优势分析 ($m = 6$)
Table 5. Analysis of brain hemisphere dominance for ASD subjects based on t -test ($m = 6$).

通道	休息状态		开车状态	
	左半球优势	右半球优势	左半球优势	右半球优势
AF3-AF4	0.3476	0.6524	0.2492	0.7508
F7-F8	0.1506	0.8494	0.1548	0.8452
F3-F4	0.0955	0.9045	0.2296	0.7704
FC5-FC6	0.0460	0.9540	0.2784	0.7216
T7-T8	0.0043	0.9957	0.0181	0.9819
P7-P8	0.8990	0.1010	0.9438	0.0562
O1-O2	0.3579	0.6421	0.2356	0.7644

在嵌入维数 m 为6的脑电基线信号和脑电活动信号平均样本熵值分析基础上, 又进一步探讨

了自闭症儿童大脑左右半球的优势和均衡性问题. 表5为在休息状态和开车状态下, 脑半球优势的 t 检验分析, 可以看出, 在休息状态情况下, 左半球优势分析中, FC5通道与FC6通道之间的 p 为0.0460, 小于0.05, 表明在FC5处脑左半球优势性假设被拒绝, 说明具有右半球优势性; 同样, T7通道与T8通道之间差异度为0.0043小于0.05, 表明在T7位置处脑的左半球优势性假设被拒绝, 说明在颞叶处, 具有明显的右半球优势, 如图6(a)所示; 同理, 在开车状态下, 在95%置信度范围内T7明显小于T8, 表明在颞叶处仍然存在明显的右半球优势, 如图6(b)所示. 图6为左半球脑电平均样本熵与右半球脑电平均样本熵之差的统计分析图. 如果所得值大于零, 则表示左半球优势, 否则为右半球优势. 在右半球优势假设分析中, 不论休息还是开车状态, 总体上 p 值都大于0.05, 说明大体上呈现出右半球优势, 但在顶叶区 p 值比较小, 很接近0.05, 尤其是在开车状态下, 表明顶叶区呈现出较显著的左半球优势.

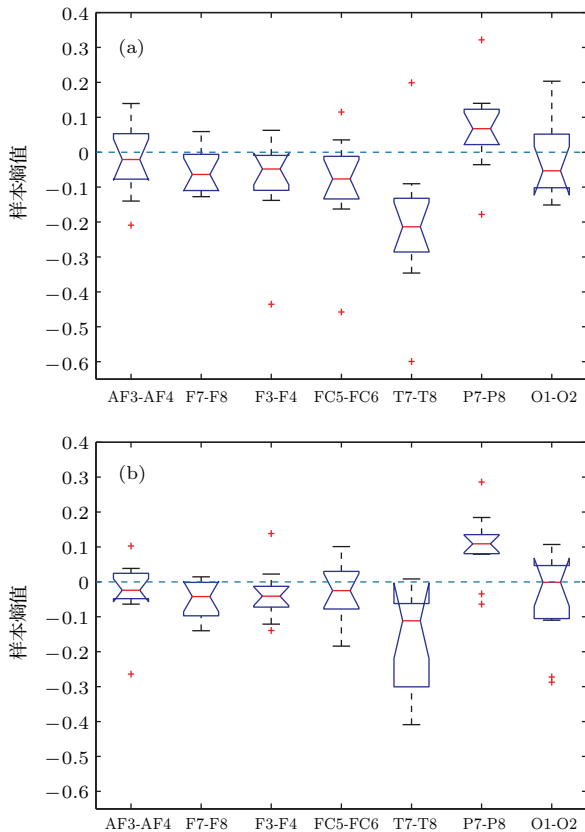


图6 (网刊彩色) 基于样本熵的自闭症患者脑半球优势分析 ($m = 6$) (a) 休息状态; (b) 开车状态

Fig. 6. (color online) The brain hemisphere dominant analysis of ASD subjects based on sample entropy ($m = 6$): (a) Resting state; (b) driving state.

4 讨 论

在维数2情况下, 研究结果表明自闭症儿童的脑电基线信号滑动平均样本熵值低于健康者, 说明自闭症儿童的休息状态脑活动复杂性明显低于健康人, 这与Bosl等^[33]的婴儿研究结果一致, 尤其在颞叶、顶叶和枕叶区复杂性降低, 并且也与Catarino等^[34]的成人研究结果一致. 这说明受试者的年龄对滑动平均样本熵值的影响可以忽略.

表6 健康者脑电样本熵的 t 检验分析 ($m = 6$)
Table 6. The t -test analysis of sample entropy of EEG for healthy subjects ($m = 6$).

通道	左半球优势分析		p 值
	休息状态	开车状态	休息与开车比较
AF3	0.7287	0.3109	0.5736
AF4			0.1849
F7	0.4212	0.3365	0.1955
F8			0.0707
F3	0.5727	0.1039	0.4387
F4			0.1078
FC5	0.0968	0.3906	0.0530
FC6			0.1551
T7	0.1072	0.0968	0.5178
T8			0.3757
P7	0.8991	0.9440	0.0346
P8			0.2351
O1	0.4489	0.4777	0.1100
O2			0.2269

对比表3和表4, 发现在维数6的情况下休息与开车比较分析的结果不仅包括维数2的脑功能区(AF3, F7和F8), 还发现FC5, T7和T8区域也呈现显著性差异, 表明自闭症患者在这些功能区中开车状态脑活动复杂性显著高于休息状态, 换句话说, 开车环境显著地激励了自闭症患者的脑活动. 对比表6和表3, 发现健康者不存在这些现象. 表6为维数6的健康者脑电样本熵 t 检验分析.

颞叶功能区不仅具有听觉信息加工能力, 还涉及记忆和情绪等活动. 由表4可以看出, 自闭症患者的颞叶区脑电活动信号平均样本熵值显著地高于基线信号, 说明开车中脑活动信号的复杂程度总体上要高于休息中基线信号, 表明自闭症受试者的

颞叶功能区对开车环境中的各种声音和记忆状态方面总体反应一致。

在半球优势分析中(表5和图6所示), 对于自闭症患者来说, 在颞叶处, 不论是休息状态还是开车状态, 脑信号都呈现出显著的右半球优势性。而对于健康者(如表6所列), 这种优势性特征却不十分明显, 尽管在左半球优势假设中, 颞叶处的 p 值比较小, 分别为0.1072和0.0968, 但都没有小于0.05。而且, 在颞叶区, 在休息和开车状态之间也不存在显著的差异, 尤其T7通道几乎没有变化($p = 0.5178$)。对比表4, 自闭症患者T7和T8的 $p < 0.05$, 表明自闭症患者的开车状态脑活动都明显高于休息状态, 并且由表5可以看出, 右颞叶区脑活动明显高于左颞叶区, 这也说明自闭症患者大脑的颞叶区左半球活动存在异常, 右颞叶区脑活动或许起了代偿作用, 致使右半球优势性更显著, 这与功能成像研究显示自闭症与左侧颞叶的活动模式异常有关的结果是一致的[45]。同时, 根据大脑功能一侧化(偏侧化)理论(theory of hemispheric functional lateralization), 左半球是语言活动的优势半球, 而右半球则是各种非语言活动(图像的感知和记忆、空间知觉和操作、音乐的感知和记忆及情绪活动等)的优势半球, 表5也反映出了自闭症儿童的语言功能缺损的特征, 这与自闭症患者大脑语言功能的异常偏侧化研究结果是一致的[46]。

顶叶区对应于P7和P8通道, 主要与对视觉信息、声音信息、躯体感觉和行为信息等复杂任务处理有关, 其中右侧顶叶主要负责空间感觉。对比表5和表6, 可以看出, 在顶叶区(P7和P8), 自闭症患者和健康者在休息状态和开车状态下脑半球优势性相似, 都呈现出较显著的左半球优势性, 尤其在开车状态下左半球优势性都较休息状态有所增强, 尽管对比图6和图7, 发现自闭症患者的存在较多的交叉, 其中图7为维数6的健康者脑半球优势分析统计图。

在休息状态中, 自闭症患者在前额叶区(AF3和AF4)、额叶区(F7, F8, F3, F4, FC5和FC6)和枕叶区(O1和O2), 都呈现出较强的右半球优势(如表5所列), 尤其在FC5和FC6中呈现显著性右半球优势性, 而健康者尽管也呈现出一定的右半球优势性, 但在前额叶处呈现出较强的左半球优势性(如表6所列)。在开车状态中, 自闭症患者枕叶区右半球优势性有所加强, 而健康者枕叶区右半球优

势性有所减弱; 开车状态中其他区域的右半球优势性都略有强化。

此外, 这里需要说明的是本研究通过对不同嵌入维数(2—9维)的滑动样本熵进行分析研究, 发现在7和8维的较高维嵌入维数下, 相应的滑动样本熵分析结果与维数6的结果一致, 而其他维数下的结果则较差。

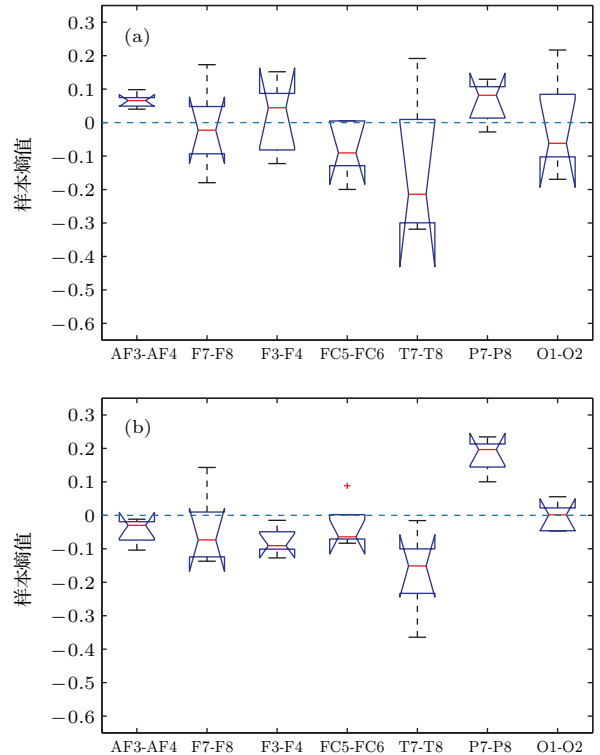


图7 (网刊彩色) 基于样本熵的健康者脑半球优势分析 ($m = 6$) (a) 休息状态; (b) 开车状态

Fig. 7. (color online) The brain hemisphere dominant analysis of healthy subjects based on sample entropy($m = 6$): (a) Resting state; (b) driving state.

5 结 论

本文主要对自闭症儿童在复杂多任务状态中的大脑活动进行了研究, 利用虚拟开车环境模拟复杂多任务状态激励大脑系统活动, 通过对休息和虚拟开车状态中EEG的滑动平均样本熵值分析, 探讨了大脑系统在不同脑功能区域的脑电活动特征, 研究发现自闭症患者的脑活动复杂性低于健康者, 尤其是在休息状态时的前额叶、颞叶、顶叶和枕叶区, 开车状态时的装颞叶和枕叶区, 说明自闭症患者的行为适应性较弱。在深入研究中, 结果显示自闭症患者在前额叶、额叶、额中叶和颞叶功能区的脑电活动信号显著性高于基线信号, 而健康者只在

顶叶处脑电活动信号明显高于基线信号。同时, 自闭症患者和健康者的脑半球优势性相似, 除了健康者休息状态中前额叶存在一定左半球优势性外, 总体上顶叶区出现左半球优势性, 其他脑功能区呈现一定的右半球优势, 尤其在开车状态。此外, 自闭症患者的开车状态脑活动与健康者的休息状态脑活动比较接近, 除了颞叶区。总之, 滑动平均样本熵分析可以用于自闭症疾病脑活动状态的无损伤研究, 虚拟开车环境可以用作自闭症患者的大脑系统激励器。本文的研究结果为进一步深入开展自闭症疾病的机理研究及其诊断、评估和干预等研究提供了一种新的思路。

感谢美国范德堡大学 Robotics and Autonomous Systems Laboratory 实验室的研究生 Fan Jing, Joshua Wade, Bian Dayi 给予的实验帮助和数据说明。

参考文献

- [1] Kanner L 1943 *Nervous Child.* **2** 217
- [2] Ghanbari Y, Bloy L, Edgar J C, Blaskey L, Verma Ragini, Roberts T 2015 *J. Autism Dev. Disord.* **45** 444
- [3] Li N, Chen G, Song X, Du W, Zheng X 2011 *Epilepsy Behav.* **22** 786
- [4] Duan Y F, Wu X L, Jin F 2015 *Scientia Sinica Vitae* **45** 820 (in Chinese) [段云峰, 吴晓丽, 金锋 2015 中国科学: 生命科学 **45** 820]
- [5] Wang J, Barstein J, Ethridge L E, Mosconi M W, Takarae Y, Sweeney J A 2013 *J. Neurodev. Disord.* **5** 24
- [6] Li J, Lin Z M, Zhu L Q 2012 *Prog. Biochem. Biophys.* **39** 952 (in Chinese) [李晶, 林珠梅, 朱莉琪 2012 生物化学与生物物理进展 **39** 952]
- [7] Hua R, Wei M P, Zhang C 2015 *Sci. China: Life Sci.* **58** 933
- [8] Li Z X, Zhu L Q 2015 *Prog. Biochem. Biophys.* **42** 1103 (in Chinese) [李占星, 朱莉琪 2015 生物化学与生物物理进展 **42** 1103]
- [9] Chen S, Zhong X, Jiang L, Zheng X, Xiong Y, Ma S, Qiu M, Huo S, Ge J, Chen Q 2016 *Behav. Brain Res.* **296** 61
- [10] Stigler K A, McDonald B C, Anand A, Saykin A J, McDougle C J 2011 *Brain Res.* **1381** 146
- [11] Strzelecka J 2014 *Res. Autism Spectr. Disord.* **8** 317
- [12] Courchesne, E, Pierce K, Schumann C M, Redcay E, Buckwalter J A, Kennedy D P, Morgan J 2007 *Neuron* **56** 399
- [13] Weinsten M, Ben-Sira L, Levy Y, Zachor D A, Itzhak E B, Artzi M, Tarrasch R, Eksteine P M, Hendler T, Bashat D B 2011 *Hum. Brain Mapp.* **32** 534
- [14] Ambrosino S, Bos D J, van Raalten T R, Kobussen N A, van Belle J, Oranje B, Durston S 2014 *J. Neural Transm.* **121** 1145
- [15] Chen H, Duan X, Liu F, Lu F, Ma X, Zhang Y Uddin L Q, Chen H 2016 *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **64** 1
- [16] Hahamy A, Behrmann, Malach 2015 *Nat. Neurosci.* **18** 302
- [17] Zhu H, Li J, Fan Y, Li X, Huang D, He S 2015 *Biomed. Opt. Express* **6** 690
- [18] Billeci L, Sicca F, Maharatna K, Apicella F, Narzisi A, Campatelli G, Calderoni S, Pioggia G, Muratori F 2014 *Res. Autism Spectr. Disord.* **8** 317
- [19] Chan A S, Sze S L, Cheung M C 2007 *Neuropsychologia* **21** 74
- [20] Cantor D S, Thatcher R W, Hrybyk M, Kaye H 1986 *J. Autism Dev. Disord.* **16** 169
- [21] Mathewson K J, Jetha M K, Drmic I E, Bryson S E, Goldberg J O, Schmidt L A 2012 *Clin. Neurophysiol.* **123** 1798
- [22] Coben R, Clarke A R, Hudspeth W, Barry R J 2008 *Clin. Neurophysiol.* **119** 1002
- [23] Orekhova E V, Stroganova T A, Nygren G, Tsetlin M M, Posikera I N, Gillberg C, Elam M 2007 *Biol. Psychiat.* **62** 1022
- [24] Van Diessen E, Senders J, Jansen F E, Boersma M, Bruining H 2015 *Eur. Arch. Psy. Clin. N.* **265** 537
- [25] Sheikhan A, Behnam H, Noroozian M, Mohammadi M R, Mohammadi M 2009 *Res. Autism Spectr. Disord.* **3** 538
- [26] Sheikhan A, Behnam H, Mohammadi MR, Noroozian M, Mohammadi M 2012 *J. Med. Syst.* **36** 957
- [27] Maxwell C R, Villalobos M E, Schultz R T, Dahlmann B H, Konrad K, Kohls G 2015 *J. Autism Dev. Disord.* **45** 292
- [28] Tierney A L, Gabard-Durnam L, Vogel-Farley V, Tager-Flusberg H, Nelson C A 2012 *PLoS One* **7** e39127
- [29] Wang X Y, Chen W X, Zhang F Q, Yang S Y, Liang C F 2013 *J. Epileptol. Electroneurophysiol.* **22** 226 (in Chinese) [王秀英, 陈文雄, 张凤琼, 杨思渊, 梁翠芳 2013 癫痫与神经电生理学杂志 **22** 226]
- [30] Chan A, Han Y, Sze S, Lau E 2015 *Front. Psychol.* **6** 1893
- [31] Hashemian M, Pourghassem H 2014 *Neurophysiology* **46** 183
- [32] Sheikhan A, Behnam H, Mohammadi M R, Noroozian M, Golabi P 2007 *Proc of the 4th IEEE-EMBS International Summer School and Symposium on Medical Devices and Biosensors* Cambridge, UK, August 19–22, 2007 p111
- [33] Bosl W, Tierney A, Tager-Flusberg H, Nelson C 2011 *BMC Med.* **9** 18
- [34] Catarino A, Churches O, Baron-Cohen S, Andrade A, Ring H 2011 *Clin. Neurophysiol.* **122** 2375
- [35] Ahmadlou M, Adeli H, Adeli A 2010 *J. Clin. Neurophysiol.* **27** 328
- [36] Ahmadlou M, Adeli H, Adeli A 2012 *Physica A* **391** 4720

- [37] Keh L, Chupungco A, Esguerra J 2012 *Int. J. Bifurcat. Chaos* **22** 1250044
- [38] Lei M, Meng G, Sarkar N 2015 *The Chinese Congress of Theoretical and Applied Mechanics* 2015 Shanghai, P.R. China, August 15–18, 2015 pMS5437 (in Chinese) [雷敏, 孟光, Sarkar N 2015 中国力学大会 CCTAM2015 上海, 中国, 2015 年 8 月 15—18 日 pMS5437]
- [39] Lei M, Meng G, Fan J, Wade J, Bian D, Sarkar N 2014 *24th Annual International Conference of Society for Chaos Theory in Psychology & Life Sciences*, Milwaukee, Wisconsin, USA, July 31–August 2 2014 p10
- [40] Ni L, Cao J, Wang R 2013 *Comput. Math. Method Med.* **2013** 618743
- [41] Huang X L, Huo C Y, Si J F, Liu H X 2014 *Acta Phys. Sin.* **63** 100503 (in Chinese) [黄晓林, 霍铨宇, 司峻峰, 刘红星 2014 物理学报 **63** 100503]
- [42] Richman J, Moorman J 2000 *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **278** H2039
- [43] Zhu L, Deng J, Wu J H, Zhou N R 2015 *Acta Phys. Sin.* **64** 184302 (in Chinese) [朱莉, 邓娟, 吴建华, 周南润 2015 物理学报 **64** 184302]
- [44] Singer W 2013 *Trends in Cognitive Sci.* **17** 616
- [45] Shen Z, Fang F, Yang J J 2010 *Introduction to Cognitive Neuroscience* (Beijing: Peking University Press) pp224–226 (in Chinese) [沈政, 方方, 杨炯炯 2010 认知神经科学导论 (北京: 北京大学出版社) 第 224—226 页]
- [46] Zhu X Q, Song Y W, Bi H Y 2014 *Prog. Biochem. Biophys.* **41** 749 (in Chinese) [朱晓倩, 宋耀武, 毕鸿燕 2014 生物化学与生物物理进展 **41** 749]

Sample entropy of electroencephalogram for children with autism based on virtual driving game*

Lei Min^{1)†} Meng Guang¹⁾ Zhang Wen-Ming¹⁾ Nilanjan Sarkar²⁾

1) (*Institute of Vibration Shock and Noise, State Key Laboratory of Mechanical System and Vibration, School of Mechanical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China*)

2) (*Robotics and Autonomous Systems Laboratory, Department of Mechanical Engineering, Vanderbilt University, USA*)

(Received 10 November 2015; revised manuscript received 5 February 2016)

Abstract

Autism spectrum disorder is a kind of mental disease which involves the disorders of the perception, emotion, memory, language, intelligence, thinking, action, etc. The aim of this paper is to investigate the brain activity characteristics of the children with autism during complex environments by analyzing electroencephalogram (EEG) signals from the neuroergonomics perspective. The virtual driving environment as a complex multi-task source is used to organically connect brain systems with human motion control. The 14-channel EEG signals are obtained including the EEG baseline signals on a resting state (about 3 min) and the EEG activity signals during driving (about 5 min). The method of the shift average sample entropy is proposed to deal with EEG signals in the resting and the virtual driving environments. Considering the highly complex hyper-dimensional characteristics of EEG signals, the different embedding dimensions (such as 2 and 6 dimensions) are analyzed in the sample entropy estimation. The results show that the average sample entropy values of autism spectrum disorder (ASD) subjects are lower than those of healthy subjects during resting and driving, respectively, especially in the prefrontal lobe, temporal lobe, parietal lobe and occipital lobe during resting and in temporal lobe and occipital lobe during driving. It indicates that ASD children lack the ability to adapt easily their behaviors. Meanwhile, like healthy subjects, the average sample entropy values of ASD subjects during driving are higher than those during resting as a whole. Moreover, the EEG activity signals of ASD are obviously higher than the EEG baseline signals in prefrontal lobe, frontal lobe, frontal central lobe and temporal lobe regions in 95% significant level. And for healthy subjects, the activity signals are significantly higher than the baseline signals only in parietal lobe region. Furthermore, the brain activities of ASD subjects during driving come closer to those of healthy subjects during resting. It suggests that the virtual driving environment may be helpful for the treatment of ASD individuals. In addition, the ASD and healthy subjects have a certain right hemisphere dominance in the whole region except in the parietal lobe region. In the parietal lobe region, they have some left hemisphere dominance, especially during driving. And for ASD subjects, there is the significant right hemisphere dominance in the temporal lobe in 95% confidence level no matter whether in the resting state or in the driving state. The results show that it is suitable for the shift average sample entropy analysis to study the brain activities of ASD individuals. This study will provide a new research method for the further research on the mechanism of autism and its diagnosis, evaluation and intervention.

Keywords: autism spectrum disorder, virtual driving game, sample entropy, electroencephalogram

PACS: 87.85.-d, 05.10.-a, 87.19.xt

DOI: 10.7498/aps.65.108701

* Project supported by the Science Fund for Creative Research Groups of the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 51421092), the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 10872125), the Natural Science Foundation of Shanghai, China (Grant No. 06ZR14042), the Research Fund of State Key Laboratory of Mechanical System and Vibration, China (Grant No. MSV-MS-2010-08), the Research Fund from Shanghai Jiao Tong University for Medical and Engineering Science, China (Grant No. YG2013MS74), the NSF Project of USA (Grant Nos. 0967170, 1264462), and the NIH Project of USA (Grant Nos. 1R01MH091102-01A1, 1R21MH103518-01).

† Corresponding author. E-mail: leimin@sjtu.edu.cn