

Neurale circuits met herkenning van de moederstem voorspellen de sociaal communicatieve vaardigheden van kinderen

Daniel A. Abrams^{a,1}, Tianwen Chen^a, Paola Odriozola^a, Katherin M. Cheng^a, Amanda E. Baker^a, Aarthi Padmanabhan^a, Skrikanth Ryali^a, John Kochalka^a, Carl Feinstein^a, and Vinod Menon^{a,b,c,1}

^aDepartment of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305; ^bProgram in Neuroscience, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305; en ^cDepartment of Neurology and Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305

Uitgegeven door Michael I. Posner, University of Oregon, Eugene, OR, en goedgekeurd op 1 april 2016 (ontvangen voor review op 24 februari 2016)

De menselijke stem is een kritische sociale sleutel en toehoorders zijn heel erg gevoelig voor de stemmen in hun omgeving. Een van de meest bepalende stemmen in het leven van een kind is de stem van de moeder. Kinderen onderscheiden de stem van hun moeder vanaf de eerste dagen van hun leven, en deze stimulus wordt geassocieerd met de emotionele en sociale functiesturing doorheen hun ontwikkeling. Er is weinig bekend over de functionele circuits die selectief gebruikt worden bij kinderen door biologisch bepalende stemmen zoals de stem van de moeder en of dat deze hersenactiviteit verbonden is met de sociaal-communicatieve vaardigheden van kinderen. We hebben een functionele MRI gebruikt om de hersenactiviteit te meten bij 24 gezonde kinderen (gemiddelde leeftijd was 10,2 jaar) terwijl ze luisterden naar korte (< 1 s) non-sense woorden die door hun biologische moeder en twee vrouwelijke controlestemmen werden uitgesproken en onderzochten relaties tussen de neurale activiteit en de sociale functie opgeroepen door spraak. In vergelijking met de vrouwelijke controlestemmen, veroorzaakte de moederstem een grotere activiteit in de primaire auditieve delen van de middenhersenen en cortex; de stemgevoelige bovenste slaapgroef (sulcus temporalis superior) (STS); de amandelkern (amygdala), die essentieel is bij de verwerking van affectie; de nucleus accumbens en orbitofrontale cortex van het beloningscircuit; het insula anterior en de cingulatie (cingulate) van het bepalend netwerk (saliencienetwerk); en een onderdeel van gyrus fusiformis, geassocieerd met de gezichtsherkenning. De sterkte van de hersenconnectiviteit tussen de stemgevoelige STS en beloning, affectiviteit, opvallendheid, geheugen en gezichtsherkenning hersengebieden tijdens de herkenning van de moederstem voorspellen sociaal-communicatieve vaardigheden. Onze bevindingen verschaffen een nieuw neurobiologisch template voor zowel onderzoek naar typisch sociale ontwikkeling als naar klinische aandoeningen, zoals autisme, waarbij de herkenning van biologische en sociale bepalende stemmen verstoord kan zijn.

Gehoor | stem | beloning | hersenen | kinderen

De menselijke stem is een kritische sociale sleutel voor kinderen. Naast de semantische informatie die in de taal vervat is, bevat dit akoestisch signaal een rijkdom aan sociaal belangrijke informatie. Zo voorziet de menselijke stem bijvoorbeeld informatie over degene die spreekt, een erg bepalend waarneembaar kenmerk dat als een "auditief aangezicht"⁽¹⁾ is beschreven. Vanaf de eerste fases in hun ontwikkeling zijn menselijke luisteraars erg gevoelig voor de verschillende stemmen in hun omgeving ⁽²⁾, wat het belang van deze sociale sleutel tot menselijke interactie en communicatie weerspiegelt.

Luisteraars zijn specifiek gevoelig voor de bekende stemmen die ze in hun dagelijkse omgeving tegenkomen en ontegensprekelijk is de meest bepalende stem in het leven van een kind de stem van de moeder. De moederstem is een constante en bekende aanwezigheid in de omgeving van een kind, te beginnen vanaf het moment dat deze stemgeluiden en vibraties zich via de intra-uteriene omgeving naar het zich ontwikkelende auditieve systeem van de foetus begeven ⁽³⁾. Vroege blootstelling aan de moederstem vergemakkelijkt de herkenning van deze geluidsbron en legt ze als een geprefereerde prikkel vast: Vanaf de eerste dagen kunnen kinderen de stem van hun moeders herkennen en zullen actief werken om deze geluidsbron boven onbekende vrouwelijke stemmen te horen ⁽²⁾. Heel hun ontwikkeling lang zullen communicatieve sleutels in de moederstem essentiële informatie overbrengen om gedrag ^(4 – 6) en leren ⁽⁷⁾ te (bege)leiden. Zo is het horen van een opname van de stem van de eigen moeder een bron van emotionele troost voor kleuters in stressvolle situaties, zelfs wanneer de inhoud niets betekent ⁽⁵⁾. Ook wanneer schoolplichtige meisjes zich in een stressvolle situatie bevinden zal het horen van de stem van de moeder de cortisol niveaus van de kinderen, een biomarker voor stress, verlagen en de oxytocine niveaus, een hormoon dat met sociale binding geassocieerd wordt, verhogen ⁽⁴⁾. Deze studies hebben de diepgaande invloed die de stem van de moeder heeft op de cognitieve, emotionele en sociale functies van de kinderen onderlijnd.

Ondanks het belang van het gedrag van de moederstem voor essentiële aspecten van de emotionele en sociale ontwikkeling, is er weinig bekend over de mechanismen waarbij de sociaal bepalende vocale bronnen de zich ontwikkelende hersenen vormen. Infraroodspectroscopie ⁽⁸⁾ en EEG ⁽⁹⁾ studies die reacties op de moederstem onderzocht hebben, hebben zich gericht op jonge kinderen (≤ 6 maanden oud) en stelden verhoogde neurale

activiteit vast voor de moederstem in vergelijking met de vrouwelijke controlestemmen; de methodes, die in deze studies werden gebruikt, bieden echter geen gedetailleerde informatie over de delen van de hersenen en de functionele circuits met de herkenning van de moederstem. Daarom blijft de essentiële vraag: wat zijn de neurale weergaven van een biologisch bepaalde vocale bron in de hersenen van een kind?

Om deze vraag te onderzoeken, hebben we functionele MRI (fMRI) gebruikt en de hersenactiviteit gemeten van 24 normaal ontwikkelende kinderen (7 – 12 jaar oud; zie tabellen S1 en S2) in reactie op de stem van hun moeder, een voorbeeld van een erg bepalende sociale stembron in het leven van een kind. Een belangrijk onderdeel van ons onderzoeksprotocol omvatte de stemopnames van de moeder van elk van de deelnemers en twee vrouwelijke controlestemmen, die beiden ook moeder waren maar onbekend voor de deelnemers aan de studie, voor de daaropvolgende weergave tijdens de functionele beeldvorming van de hersenen (fig. 1 A; zie *Methods* and Audio Files S1-S6 voor audio-voorbeelden). Tijdens de opname sessies produceerden de moeders drie non-sense woorden van vier lettergrepen, dit om de activatie van de semantische systemen in de hersenen te voorkomen (10), en

Betekenis

De menselijke stem voorziet een weelde aan sociale informatie, waaronder de informatie over diegene die spreekt. Een bepalende stem in het leven van een kind is de moederstem, die doorheen de ontwikkeling sociale functies stuurt. Hier herkennen we hersencircuits die selectief bezig zijn bij kinderen via de stem van de moeder en aantonen dat diezelfde hersenactiviteit sociale communicatieve vaardigheden voorspelt. Nonsens woorden geproduceerd door de moeder activeren veelvuldige hersensystemen, inbegrepen beloning, emotie, en gezichtsherkenningcentra, tonen aan hoe ver de moederstem verweven zit in hersenen van het kind. Belangrijk is dat deze activiteit een neurale vingerafdruk oplevert van de sociaal-communicatieve vaardigheden van het kind. Deze benadering geeft een model voor onderzoeken naar sociale functies in klinische aandoeningen, bijvoorbeeld autisme, waarbij de herkenning van biologisch bepalende stemmen verstoord kan zijn.

daarbij de aandacht op de neurale reactie op de stemkarakteristieken van elke spreker mogelijk te maken.

Voor de gegevensanalyse hadden we twee primaire doelstellingen. Eerst wilden we de neurale weergaven en circuits die door de moederstem bij alle deelnemers waren veroorzaakt, onderzoeken. Als hypothese stelden we voorop dat de belangrijke rol van de moederstem in het sociaal en emotioneel leerproces en haar functie als een belonende stimulus een duidelijke weergave van deze geluidsbron in de hersenen van de kinderen zou mogelijk maken, weergegeven door neurale activiteit en connectiviteitspatronen in auditieve, stem-selectieve (11), belonings- (13) en sociale waarnemingssystemen in de hersenen.

De tweede doelstelling van de analyse was de individuele verschillen in de hersenreacties op de stem van de moeder bij de kinderen na te gaan. We redeneerden dat de sociale communicatie van de kinderen en de taalfunctie mogelijk zorgen voor individuele verschillen in hersenreacties op de moederstem. Alhoewel vastgesteld is dat kinderen aantonen een reeks van cognitieve vaardigheden en taalvaardigheden te hebben, ook is aangetoond dat zij een reeks sociale vaardigheden vertonen (14). Gezien de belangrijke bijdrage van de moederstem tot de sociale communicatie (4-6), stelden we als hypothese voorop dat de sterkte van de functionele verbondenheid tussen de stemgevoelige cortex en de beloning en affectie verwerkende delen de sociale functie bij kinderen met een gemiddelde neurologische en psychologische ontwikkeling van de hersenen zou voorspellen.

Resultaten

Akoestische en gedragsanalyse van de moederstem en de controlestemmen.

We voerden akoestische analyses en gedragsexperimenten uit om de fysische en perceptuele eigenschappen van de moederstem en de voorbeelden van de vrouwelijke controlestem te karakteriseren. De doelstelling van deze analyses was te bepalen of er verschillen waren tussen de moederstem en de vrouwelijke controlestemmen die konden zorgen voor verschillen in de fMRI-activiteit die verder gaan dan de biologische bepaaldheid van de moederstem. Menselijke stemmen zijn onderscheiden op basis van een aantal akoestische karakteristieken, inclusief kenmerken die de anatomie van het spraakkanaal van de spreker weergeven, zoals de toonhoogte en de harmonische componenten van het spraaksignaal, en aangeleerde aspecten van het spraakvermogen, die spraakritme, tempo, en accenten (nadruk) omvatten (15, 16). Akoestische analyses van de stemvoorbeeldjes, die in de fMRI-scan gebruikt werden, toonden aan dat de controlestemmen kwalitatief gelijk waren aan de voorbeeldjes van de moederstem doorheen de veelvuldige spectro-temporele akoestische kenmerken (fig. 1B)

Daarna onderzochten we de perceptuele kenmerken van de stimuli. De kenmerken die geassocieerd zijn met plezier en opwinding (een kindvriendelijke proxy voor ‘aantrekkelijkheid’) van de stemvoorbeeldjes zijn specifiek interessant: wanneer de stemkarakteristieken van de moederstem meer belonend en opwindend (boeiend, stimulerend) zijn dan die van de vrouwelijke controlestemmen, kan dit verschil mogelijk zorgen voor invloeden op de hersenen, die geassocieerd worden met het horen van de moederstem. We beheerden een afzonderlijk gedragsexperiment met een onafhankelijk cohort (m.n. kinderen die niet aan de fMRI-studie deelgenomen hadden) van 27 basisschoolkinderen (gemiddelde leeftijd: 11.1 jaar). Bij dit experiment beoordeelden de deelnemers de 24 moederstem-stimuli, die in het fMRI-experiment waren gebruikt en de twee vrouwelijke controle stimuli gebaseerd op hoe aangenaam en boeiend (opwindend, stimulerend) deze stemmen klonken. (*SI Methods*). We vonden geen statistisch verschil tussen de ‘behaaglijkheid’ beoordeling voor de controlestemmen en de gemiddelde behaaglijksbeoordelingen van de moederstemvoorbeeldjes. (fig 1C, *links*); Nochtans toonden de vrouwelijke controlestemmen hogere opwindingsbeoordelingen dan de voorbeeldjes van de moederstem ($P=0.023$) (fig. 1C, *rechts*) Belangrijk is dat deze gedragsresultaten aantonen dat de stemkwaliteiten van de twee controlestemmen, die in het fMRI-experiment werden gebruikt, even aangenaam (behaaglijk), en niet minder boeiend zijn (opwindend) dan de moederstem stimuli.

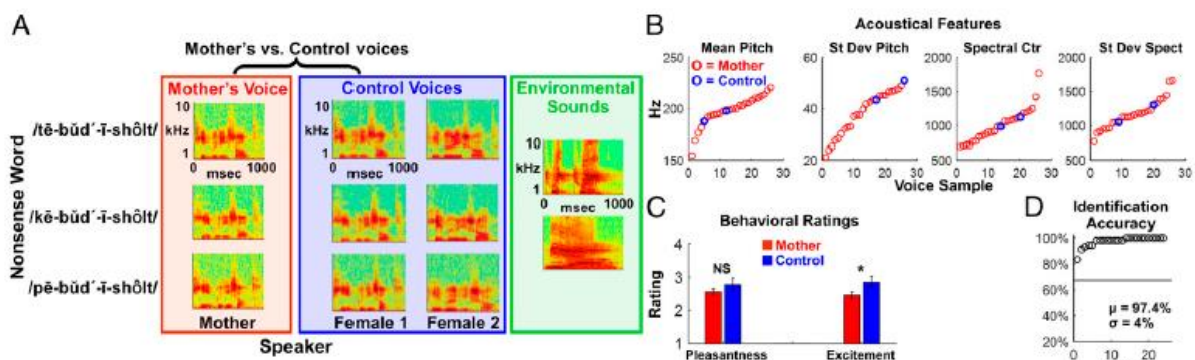


Fig. 1. fMRI experimenteel ontwerp, akoestische analyses en gedragsresultaten. (A) Gerandomiseerd ontwerp, gerelateerd aan snelle gebeurtenissen: Tijdens het verzamelen van de fMRI gegevens werden drie auditieve nonsens woorden aan de deelnemende kinderen voorgesteld op een aangenaam luisterniveau. De drie sprekers waren de moeder van het kind en twee vrouwelijke controlestemmen. Niet-spraak omgevingsgeluiden werden ook voorgesteld om vergelijkingen op basisniveau mogelijk te maken voor de interessante spraaktegenstellingen. Alle auditieve prikkels duurden 956 ms en werden gelijkgesteld voor rms amplitude. (B) Akoestische analyses tonen aan dat vocale voorbeelden voortgebracht door de moeders van de deelnemers gelijk waren aan de voorbeelden van vrouwelijke controlestemmen voor individuele akoestische metingen. (C) Resultaten van gedragsratings, bij elkaar gebracht in een onafhankelijke cohort van kinderen die niet deelnamen aan de fMRI studie, tonen dat vrouwelijke controlestemmen even behaaglijk, en meer opwindend beoordeeld werden dan de voorbeelden van de moederstemmen. $*P < 0.05$; NS, niet significant. (D) Kinderen die aan de fMRI studie deelnamen waren in staat de stem van hun moeder te herkennen met een hoge graad van accuraatheid, die de gevoeligheid van deze jonge luisteraars voor de stem van hun moeder onderlijnen. De horizontale lijn geeft het kansniveau weer voor de herkenningsoopdracht van de moederstem

Identificatie (herkenning) van de moederstem. Om te onderzoeken of de kinderen die deelgenomen hebben aan de fMRI studie de stem van hun moeder correct konden herkennen in de korte stemvoorbeeldjes die in het fMRI experiment werden gebruikt, voerden de deelnemers herkenningsoopdracht van de moederstem uit. (*SI Methods*). We stelden vast dat de kinderen hun moederstem met een zeer hoge graad van correctheid uitvoerden ($> 97\%$) (fig. 1D), wat aangeeft dat korte (< 1 s) spraakvoorbeeldjes van pseudowoorden voldoende zijn om consistente en accurate herkenning van de moederstem te verkrijgen.

Hersenreacties op de moederstem in vergelijking met vrouwelijke controlestemmen.

In de fMRI analyse identificeerden we eerst hersendelen waar een hogere activiteit werd vastgesteld in reactie op de moederstem vergeleken met de vrouwelijke controlestemmen. Door de hersenactivatie geassocieerd met het horen van vrouwelijke controlestemmen, die dezelfde nonsens woorden produceren (i.e. controleren op akoestische kenmerken op laag niveau, fonemen en woord-niveau analyse, auditieve aandacht en andere factoren) weg te nemen, bepalen we de hersenreacties, die uniek en alleen verbonden zijn met het horen van de moederstem. We stelden vast dat de stem van de moeder meer activiteit veroorzaakt in een aantal hersensystemen, die de hersendelen belangrijk voor auditieve, stemgevoelige, beloning, sociale en visuele functies omringen. Vooreerst veroorzaakt de moederstem meer activiteit in het primaire auditieve hersendeel,

inclusief de bilaterale colliculus inferior (IC), de primaire middenhersenen nucleus (kern) van het afferente auditieve systeem, en bilaterale posteromediale winding van Heschl (HG) die de primaire auditieve cortex omvat (fig. 2). De auditieve associatie-cortex van de superior planum temporale, inclusief de bilaterale planum temporale en planum polare, vertoont ook significant meer activiteit als reactie op de moederstem, met lichtelijk meer activiteit in de rechter hersenhelft. Daarnaast veroorzaakt de moederstem verhoogde bilaterale activiteit in de stemgevoelige superior gyrus temporale (STG) en superior sulcus temporale (STS), die zich uitstrekt van de posterior zijde ($y = -48$) tot de anterior zijde ($y = 14$) van de laterale temporale cortex. De moederstem veroorzaakt ook meer activiteit in de mediale temporale kwab, met inbegrip van de amygdala in de linker hersenhelft, een belangrijk knooppunt in het affectieve verwerkingssysteem. Structuren van het mesolimbische beloningscircuit vertonen ook meer activiteit als reactie op de moederstem dan op vrouwelijke controlestemmen, met inbegrip van de bilaterale nucleus accumbens (NAc) en het putamen ventrale van het striatum ventrale, de orbitofrontale cortex (OFC), en de ventromediale prefrontale cortex (vmPFC). De moederstem veroorzaakt ook meer activiteit in de posterior mediale cortex die van beide zijden de precuneus en de cortex cingularis posterior omringt, een belangrijk knooppunt van het standaardmodus netwerk (17), dat een systeem is dat betrokken is bij de verwerking van zelf-refererende informatie (18). Daarbovenop veroorzaakt de moederstem verhoogde activiteit in meerdere delen van de occipitale cortex, inclusief de intercalcarine, linguale, en fusiforme cortex in de rechter hersenhelft, met inbegrip van de overlapping met het FG2 deelgebied van de fusiform, dat geassocieerd is met de gezichtsherkenning (19). Grotere activiteit was ook voor de hand liggend in de insula anterior (AI) en de dorsale cortex cingularis anterior (dACC), twee sleutelstructuren van het bepalende netwerk (20). Tenslotte was de voorkeur voor de moederstem zeer duidelijk in de fronto-pariëtale delen, inclusief de pars opercularis in de rechter hemisfeer [Brodmann gebied (BA) 44] en de pars triangularis (BA 45), en in de tweezijdige gyrus angularis, gyrus supramarginalis en gyrus precentralis. Het signaalniveau in het grootste deel van deze hersendelen vertonen verhoogde activiteit vergeleken met het uitgangsniveau in reactie op de moederstem. (zie *SI Methods* and figuren S1-S4 voor de resultaten van de signaalniveau analyse). Geen van de hersendelen vertoonde significant hogere activiteit voor vrouwelijke controlestemmen in vergelijking met de moederstem.

We onderzochten de bronnen van afwijking in de voxelachtige antwoorden van de deelnemers door covariabele analyses uit te voeren op het gehele brein door gebruik te maken van sociale en taalscores als covariaten. De resultaten van de analyse op het gehele brein toonden aan dat gestandaardiseerde metingen van sociale of taalvaardigheden geen significante correlaties aantoonde met de niveaus van hersenactiviteit in beloning, affectie, of opvallendheid verwerkende delen.

Hersenreacties op vrouwelijke controlestemmen vergeleken met niet-vocale omgevingsgeluiden

Daarna onderzochten we of de uitgebreide hersenactivering als reactie op de moederstem (fig 2) specifiek is voor deze stimulus of er ook een gelijkaardige hersenactivering wordt veroorzaakt door vrouwelijke controlestemmen in vergelijking met niet-vocale omgevingsgeluiden. Deze specifieke vergelijking werd gebruikt in een baanbrekende studie, die de corticale basis van stemverwerking bij volwassen toehoorders onderzocht (11), en de resultaten van het voorbeeld van het kind zijn consistent met dit voorafgaand werk, die een sterke activatie in de tweezijdige stemselectieve STG en STS (fig. S5) voor dit contrast (deze tegenstelling) aantonen. Bovendien veroorzaken vrouwelijke controlestemmen activiteit in de tweezijdige amygdale en gyrus supermarginalis en in de mediale HG (mHG) in de linker hersenhelft. Belangrijk is dat deze analyse, die de vrouwelijke controlestemmen en omgevingsgeluiden vergelijkt, er niet in slaagt beloning, affectie, of opvallendheid verwerkende delen of de IC te identificeren. Deze resultaten tonen niet alleen aan dat reacties op de moederstem in hoge mate verdeeld worden door een aantal hersensystemen maar ook dat de activiteit in vele van deze hersendelen, die de belonings-, opvallendheids- en gezichtsherkenningssystemen omringen, specifiek is voor de stem van de moeder.

Analyse van de controlestemmen. Daarna onderzochten we of de aanwezigheid van aangename vocale kenmerken in de controlestemmen een verhoogde activiteit in de hersendelen, geactiveerd door de moederstem, konden veroorzaken (fig. 2) Deze analyse was gesteund op onafhankelijk gedragsscores van de vocale stimuli, die aantoonde dat vocale behaaglijkheidsscores significant hoger waren voor één van de vrouwelijke controlestemmen in vergelijking met de andere controlestem ($P < 0.001$). Zowel volledige breinanalyse als de analyse van specifieke interessante hersengebieden (ROI) tonen geen verschil in hersenreactie tussen de twee controlestemmen in auditieve, stem selectieve, gezichtsherkenning, belonende (of bestraffende), opvallendheid hersendelen of hersendelen in standaardmodus (zie *SI Methods, Control voice analysis*). Deze resultaten tonen aan dat intrinsiek meer aangename vocale kenmerken alleen niet voldoende zijn om de hersenactiviteit in de brede reeks van de hersensystemen, die door de moederstem aangewend worden, aan te drijven.

Functionele connectiviteit tijdens de verwerking van de moederstem. De hersendelen, geïdentificeerd door de voxelachtige analyse van de moederstem, herkende meerdere functionele systemen, die de primaire auditieve en stemgevoelige temporale cortex, corticale structuren van de visuele ventrale stroom (ventral stream), en heteromodale delen geassocieerd met affectieve en beloningsfuncties en opvallendheidswaarneming. Een belangrijke hypothese stelt dat de STS een belangrijk knooppunt is in het spraakperceptie-netwerk dat auditieve gebieden van een laag niveau verbindt met heteromodale delen die belangrijk zijn voor beloning en affectieve verwerking van deze klanken (21). Daarom onderzochten we in onze volgende analyse de functionele connectiviteit van de STS, waarbij het veralgemeend psycho-fysiologische interactiemodel (gPPI) werd gebruikt, met de doelstelling het hersennetwerk te identificeren dat een hogere connectiviteit aantoont tijdens de perceptie van de moederstem in vergelijking met de perceptie van de vrouwelijke controlestem.

Gezien de brede anterior-posterior uitgestrektheid van de STS/STG die een grotere activiteit aantoonde voor de moederstem vergeleken met vrouwelijke controlestemmen (fig. 2) plaatsten we wederzijdse kernen in posterior, centraal en anterior STG/STS (zie tabel S3 voor de kerncoördinaten).

Verbazend genoeg vertoonden tijdens de perceptie van de moederstem de groepsresultaten geen significante hersenconnectiviteit tussen enige van de STG/STS-kernen en de affectie en beloning verwerkende hersendelen of de structuren van het opvallendheidsnetwerk en de visuele ventrale stroom.

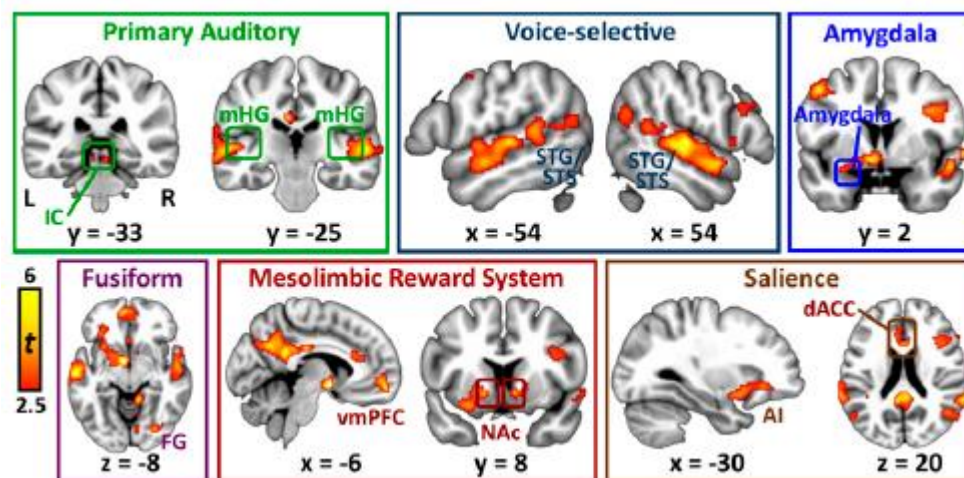


Fig. 2 Hersenactiviteit in reactie op de moederstem. In vergelijking met vrouwelijke controlestemmen veroorzaakt de moederstem grotere activiteit in auditieve hersenstructuren in de middenhersenen en de superior temporale cortex (Boven links), met inbegrip van de bilaterale IC en primaire auditieve cortex (mHG) en een uitgebreide reeks van stemgevoelige STG (centraal boven) en STS. De moederstem veroorzaakt ook een grotere activiteit in de occipitale cortex, inclusief de fusiforme gyrus (FG) (Beneden links) en in de heteromodale hersengebieden waar ze zorgen voor de affectieve functies die in de amygdala vastliggen (Boven rechts), kernstructuren van het mesolimbische beloningssysteem, met inbegrip van NAc, OFC, en vmPFC (Centraal beneden), en structuren van het opvallendheids-netwerk, inclusief de AI en dACC (Beneden rechts). Geen voxels toonden grotere activiteit in reactie op de vrouwelijke controlestemmen dan de moederstem.

Individuele verschillen in functionele connectiviteit tijdens de verwerking van de moederstem.

We onderzochten daarna de individuele verschillen van de connectiviteit in de hersenen van kinderen door een regressie-analyse door te voeren tussen de sterkte van de STS-connectiviteit en sociale en taalmetingen. De resultaten van regressie-analyses op de totale hersenen vertoonden een opvallend verband: de sociaal-communicatieve scores van de kinderen, beoordeeld door gebruik te maken van de "Social Responsiveness Scale (SRS2) (22), covarieerden met de sterkte van de functionele connectiviteit tussen meerdere STSgPPI kernen en de hersensystemen die in de eendimensionale analyse werd geïdentificeerd (fig. 3). Specifiek correleerden gestandaardiseerde scores van sociale communicatie met de sterkte van hersenconnectiviteit voor de [moederstem > vrouwelijke controlestem] gPPI tegenstelling tussen de linker hersenhelft anterior STS (aSTS) en linker hersenhelft NAc van de mesolimbische beloningsgeleidingsweg, rechter hersenhelft amygdala, hippocampus, en de fusiforme gyrus (FG), die met het FG2 deelgebied overlapt. (19). Bovendien correleerden sociale communicatie scores met de sterkte van hersenactiviteit tussen rechter hersenhelft posterior STS (pSTS) en OFC van het beloningssysteem en de AI en dACC van het opvallendheidsnetwerk (fig. 4). Puntgrafieken tonen aan dat zowel hersenconnectiviteit als sociaal-communicatieve vaardigheden verschillen doorheen een reeks van waarden en dat grotere sociale functie, weergegeven door lagere sociaal-

communicatieve scores, geassocieerd zijn met grotere hersenconnectiviteit tussen de STS en deze belonen affectie, opvallendheid hersengebied en hersengebieden van gezichtsherkenning. Daartegenover correleren taalvaardigheden, beoordeeld door gebruik te maken van de Core Language Score uit de *Clinical Evaluation of Language Fundamentals*, 4^{de} editie (CELF-4) (23), alleen maar met de connectiviteit tussen de linker hersenhelft mediale STS (mSTS) en de rechter hersenhelft HG en inferior frontale cortex (fig. 6).

Om de degelijkheid en de betrouwbaarheid van deze specifieke hersenverbindingen voor het voorspellen van sociaal-communicatieve scores te onderzoeken, voerden we een Support Vector Regression (SVR) analyse uit (24-26). De resultaten toonden aan dat de sterkte van elk van deze hersenverbindingen een betrouwbare voorspeller van de sociaal-communicatieve functie was. (linker aSTS gPPI kern naar links NAc: $r = 0.62$, $P < 0.001$; naar rechter amygdala: $r = 0.49$, $P = 0.004$; naar rechter hippocampus: $r = 0.59$, $P < 0.001$; naar rechter fusiform: $r = 0.54$, $P = 0.002$; rechter aSTS gPPI kern naar rechter OFC: $r = 0.58$, $P < 0.001$; naar rechter AI: $r = 0.66$, $P < 0.001$; naar rechter dACC: $r = 0.66$, $P < 0.001$).

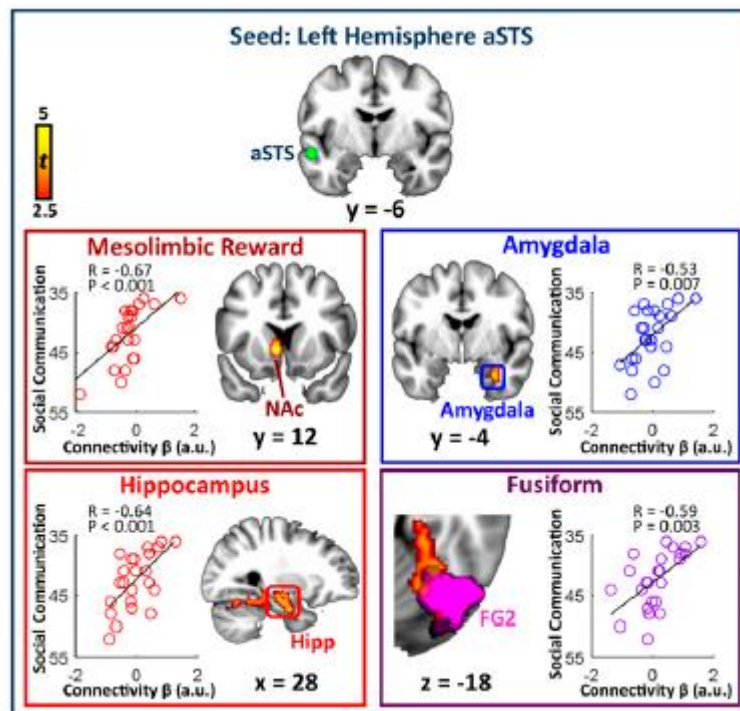


Fig. 3. Connectiviteit van de stemgevoelige cortex in de linker hersenhelft en de sociaal-communicatieve vaardigheden. Het connectiviteitsplan van de hersenen toont aan dat de scores van de sociale communicatie van kinderen covariëren met de sterkte van de functionele koppeling tussen de linker hersenhelft aSTS (bovenaan) en de linker hersenhelft NAc (midden links), de rechter hersenhelft amygdala (midden rechts) de rechter hersenhelft hippocampus (onderaan rechts), en FG, dat het FG2 deelgebied overlapt (Onderaan rechts). Puntgrafieken tonen de verdelingen en de covariaties van een aSTS connectiviteitssterkte in reactie op de moederstem en gestandaardiseerde scores van sociaal communicatieve vaardigheden. Grotere sociaal communicatieve vaardigheden, weergegeven door lagere sociaal communicatieve scores, zijn verbonden met grotere hersenactiviteit tussen de STS en deze hersengebieden, w.d., willekeurige delen.

Bespreking (Discussion)

De moederstem is een fundamentele stimulus en is één van de meest bepalende vocale bronnen in het leven van een kind. We hebben hier de hersenstructuren en het netwerk geïdentificeerd die gevoelig zijn voor korte (< 1 sec) voorbeeldjes van spraakgeluiden via pseudowoorden, voortgebracht door de moederstem van elk kind, vergeleken met vrouwelijke controlestemmen. We merkten de verschillende weergaven van de moederstem op in de brede waaier van hersenstructuren die niet alleen de auditieve en stemgevoelige structuren in de temporale cortex omringen maar ook de structuren van het beloningscircuit, met inbegrip van de NAc, OFC en vmPFC, structuren die betrokken zijn in de affectieve processen, inclusief de amygdala, en hersengebieden verbonden met de visuele gezichtsherkenning, met inbegrip van de fusiforme cortex. Belangrijk is dat de connectiviteitsanalyses duidelijk maakten dat gecoördineerde neurale activiteit tussen stemgevoelige hersengebieden en structuren die de waarneming van beloning, affectie, gezichtsherkenning, opvallendheid en mnemonische functies verzorgen, sociaal communicatieve vaardigheden voorspelt. Onze resultaten suggereren dat bij het horen van de moederstem, een essentiële bron van emotionele

behaaglijkheid en sociaal leren in het leven van een kind, wordt weergegeven in een brede waaier van hersensystemen die auditieve, spraak, belonings- en affectieve verwerking omvatten en dat de sociale vaardigheden van kinderen sterk verbonden zijn met de functie van dit netwerk. Het is verbazingwekkend dat de hersensignatuur van een moederstem zelfs ~10 jaar in de kindertijd kan waargenomen worden en een neurale vingerafdruk van de sociaal communicatieve vaardigheden van kinderen kan voorzien. Een belangrijke bevinding hier is de uitgebreidheid van hersensystemen die bij voorkeur geactiveerd worden door korte voorbeeldjes van de moederstem, een resultaat dat de sterk verspreide aard van neurale weergaven voor deze sterk bepalende geluidsbron aantoont. Belangrijk is dat deze hersensystemen geacht worden afzonderlijke aspecten van de prikkelverwerking te ondersteunen. De superior temporal cortex (STC) bevat zowel de primaire auditieve cortex, die gevoelig is voor de verwerking van rudimentaire geluidskennmerken (27), als de STS-hersengebieden, waarvan geweten is dat ze gevoelig zijn voor menselijke vocale geluiden (11), en onze resultaten tonen de sterke impact van de moederstem doorheen deze corticale gebieden aan. Waarom zouden auditieve, zintuiglijke en stemgevoelige cortex verhoogde reacties op de moederstem aantonen?

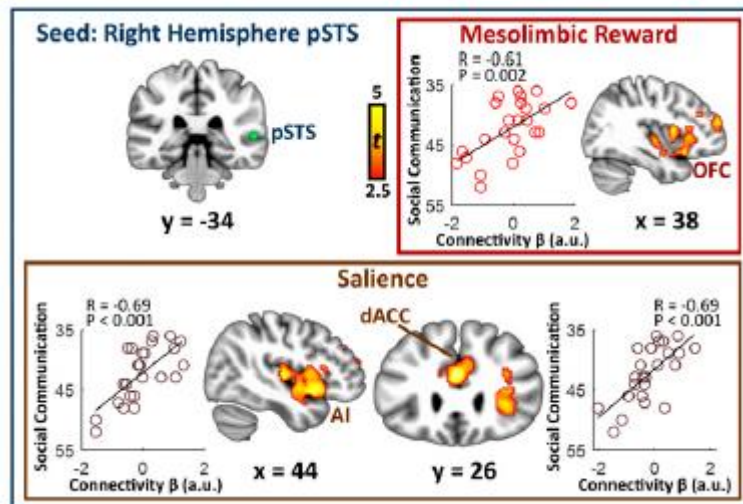


Fig. 4. Connectiviteit van de stemgevoelige cortex in de rechter hersenhelft en de sociaal-communicatieve vaardigheden. Het connectiviteitsplan van de hersenen toont aan dat de scores van de sociale communicatie van kinderen covariëren met de sterkte van de functionele koppeling tussen de rechter hersenhelft pSTS (bovenaan links) en de OFC van de beloningsgeleidingsweg (bovenaan rechts), en tussen de AI en dACC van het opvallendheid netwerk (onderaan). Puntgrafieken tonen de verdelingen en de covariatie van STS-connectiviteitssterkte in reactie op de moederstem en gestandaardiseerde scores van sociale functie. Grotere sociaal communicatieve vaardigheden, weergegeven door lagere sociaal communicatieve scores, zijn verbonden met grotere hersenactiviteit tussen de STS en deze hersengebieden.

Zintuiglijke weergaven zijn verscherpt en versterkt voor gedragsbepalende stimuli (28, 29), schijnbaar om hun snelle herkenning mogelijk te maken en het is aannemelijk dat het belang van het gedrag van de moeder bijdraagt tot het versterken van de zintuiglijke weergave van haar stem in de auditieve delen van de hersenen van haar kind. Een mogelijk mechanisme voor het verhogen van auditieve corticale reacties is de samenvallende activiteit van het auditieve en beloningscircuit: voorafgaand onderzoek (work) heeft aangetoond dat de stimulering van dopaminergische neuronen in het beloningscircuit tijdens de auditieve prikkelingsweergave selectief de auditieve corticale weergaven voor de aanwezige klanken verhoogde (30). We veronderstellen dat de herkenning van de moederstem als een beloningsprikkel gelijktijdige activiteit stuurt in de auditieve en beloningscircuits en het versterken van de weergaven van de moederstem doorheen de auditieve cortex mogelijk maakt.

Onze resultaten tonen ook aan, voor de eerste maal bij ons weten, dat de moederstem de neurale activiteit aanstuurt in een aantal knooppunten van het beloningscircuit (12) met inbegrip van de NAC, OFC en vmPFC. Activiteit in dit circuit weerspiegelt zowel het anticiperen als de ervaring van voorkeursprikkel, met inbegrip van muziek (31,32), waarvan de belonende aard grote aandacht heeft gekregen (33). Vocale geluiden, aan de andere kant, worden gewoonlijk niet beschouwd als een "belonende" categorie van klanken, mogelijk omwille van hun alomtegenwoordigheid in het alledaagse leven, en structuren van het beloningscircuit worden niet beschouwd als deel uit te maken van het gebruikelijk spraakperceptie netwerk (27). In de ontwikkeling echter, wordt de moederstem gezien als een belonende prikkel voor jonge kinderen (34) en deze initiële aantrekkingskracht tot spraakgeluiden wordt verondersteld de eerste taalverwerving (35,36) te begeleiden. Onze bevindingen suggereren dat de belonende aard van de moederstem zelfs in de late kinderjaren

waargenomen kan worden en tonen aan dat korte stukjes van bepalende spraakprikkel een voorkeurstoegang tot het verspreide beloningscircuit hebben. Meer in het algemeen voeren we aan dat het beloningscircuit een actieve rol speelt in verschillende aspecten van de spraakwaarneming, met inbegrip van het identificeren van voorkeursgeluidsbronnen en positief gewaardeerde emotionele signalen die door persoonlijk relevante stemmen worden voortgebracht.

Onze bevindingen identificeren verder een sterke verbinding tussen de sociaal communicatieve vaardigheden van kinderen – hun vaardigheid om om te gaan en in relatie te staan met anderen- en hersenconnectiviteit gebaseerd op spraak. Specifiek tonen onze resultaten dat de functionele connectiviteit tussen stemgevoelige STS en de NAc van het beloningscircuit, de amygdala, opvallendheid netwerk, FG, en hippocampus, een sleutelstructuur voor de geheugenfunctie, sociaal communicatieve vaardigheden voorspelt. Dit resultaat is consistent met voorafgaande bevindingen die intrinsieke connectiviteit tussen stemgevoelige STS en beloningsstructuren en de amygdala sociaal communicatieve vaardigheden voorspellen bij kinderen met autisme spectrum aandoeningen. (37). Resultaten van de voorliggende studie bevorderen ons inzicht in de individuele verschillen bij neurotypische kinderen door middel van het gebruik van duidelijke en biologisch bepalende spraakprikkel. Ondanks belangrijke individuele verschillen in verband met sociale communicatie, is het verbazingwekkend dat de stemgevoelige STS geen significant grotere connectiviteit met de moederstem aantoonde dan met de vrouwelijke controlestemmen op het gemiddelde groepsniveau. Deze resultaten suggereren dat sterk gecoördineerde neurale activiteit tussen stemgevoelige STS en hersengebieden die zorgen voor belonings- en affectieprocessen specifiek is voor kinderen met grotere sociaal communicatieve vaardigheden.

Een belangrijke vraag is of hersenreacties op de moederstem simpelweg de intrinsieke behaaglijkheid van deze vocale bron vergeleken met controlestemmen reflecteert. Deze vraag hebben we behandeld door middel van verschillende bijkomende analyses. Eerst en vooral karakteriseerden we gedragsmatig alle vocale prikkels en bemerkten dat vrouwelijke controlestemmen als even aangenaam beoordeeld werden als de voorbeelden van de moederstemmen. Ten tweede bemerkten we dat, ondanks het feit dat de vrouwelijke controlestemmen als even aangenaam ervaren werden, de moederstem een grotere activiteit en connectiviteit veroorzaakte in auditieve, stemgevoelige, gezichtsherkenning, beloning, opvallendheid en standaard modus netwerkgebieden in vergelijking met de controlestemmen; daartegenover vertoonden geen hersengebieden grotere betrokkenheid met de controlestemmen in vergelijking met de moederstem.

Ten derde liet de analyse van de twee controlestemmen, die significant verschillende resultaten in verband met behaaglijkheid aantoonde, vergelijkbare hersenreacties doorheen deze belangrijke hersensystemen zien. Samen wijzen deze resultaten aan dat vocale behaaglijkheid niet voldoende is om de hersenactiviteit te sturen in de brede waaier van de hersensystemen die door de moederstem geactiveerd worden.

Een andere vraag is of de hersenreacties op de moederstem eenvoudigweg een vertrouwdheidsreactie is op een herkenbaar vocaal geluid (38,39). Een aantal van de onderscheidbare kenmerken van de voorliggende resultaten suggereren dat de moederstem een meer specifieke reactievorm veroorzaakt dan de reactie die in voorafgaande bevindingen werd geïdentificeerd. Bijvoorbeeld zijn de vertrouwdheidseffecten in deze voorafgaande studies er niet in geslaagd de primaire auditieve cortex, de structuren van het beloningsnetwerk, met inbegrip van de NAc, OFC en vmPFC te identificeren, of de knooppunten van het opvallendheid netwerk, inclusief de dACC en AI (20). Bovendien, indien vertrouwdheid de enige variabele zou zijn die de reacties op de moederstem zou sturen, zou men niet verwachten een dergelijke sterke relatie te zien tussen de sociale vaardigheden van de kinderen en de hersenconnectiviteit tijdens de verwerking van de moederstem. Op basis van deze bevindingen, veronderstellen we dat de hersenreacties op de moederstem gespecialiseerde weergaven van een bepalende bron voor sociaal leren in het leven van een kind weergeven.

Conclusie: we hebben de sleutel-functionele systemen en circuits geïdentificeerd, die aan de basis liggen van de perceptie van een fundamentele geluidsbron voor de sociale communicatie bij een kind: de moederstem. Belangrijk is dat de graad van betrokkenheid van deze functionele systemen een biologisch handtekening voorstelt van de individuele verschillen in sociaal communicatieve vaardigheden. Onze bevindingen bieden een nieuw neurobiologisch model voor het onderzoek van zowel normale sociale ontwikkeling als van klinische aandoeningen zoals autisme (37) waarbij de perceptie van biologisch bepalende stemmen verstoord zouden kunnen zijn (40)

Methodes

Deelnemers: De Stanford University Institutional Review Board keurde het protocol van de studie goed. Voor alle evaluatie procedures werd de ouderlijke toestemming en de instemming van de kinderen verkregen, en de kinderen werden voor hun deelname aan de studie betaald. Alle kinderen moesten een volledig intelligentie quotiënt (IQ) > 80 hebben zoals gemeten door de Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) (41). De deelnemers waren de biologische nakomelingen van de moeders, wiens stemmen in de studie werden gebruikt (i.e. dat geen van onze deelnemers waren geadopteerd, en bijgevolg was geen van de stemmen van een

adoptiemoeder), en alle deelnemers waren opgevoed in een gezin waarvan de moeder deel uitmaakte. De neuropsychologische en taalkarakteristieken van de deelnemers zijn terug te vinden in respectievelijk Tabel S1 en S2. Details zijn terug te vinden in *SI Methods*.

Stimuli. De stimuli waren drie nonsens woorden: "teebudishawilt", "keebudishawlt" en "peebudishawlt", uitgesproken door de moeders van de deelnemers en door twee vrouwelijke controlestemmen uitgesproken door vrouwen die ook moeders waren (fig. 1; zie audiofiles S1-S6 voor de audiovoorbeelden). Een tweede klasse van stimuli die in deze studie gebruikt werden zijn de niet-spraak omgevingsgeluiden. Details zijn terug te vinden in *SI Methods*.

Parameter voor het verwerven van de gegevens. Alle fMRI gegevens werden verkregen tijdens één enkele sessie in het Richard M. Lucas Center for Imaging aan de Stanford University. De functionele beelden werden verkregen op een 3-T Signa Scanner (General Electric), waarbij gebruik gemaakt werd van een op maat gemaakte head coil. (structuur rond het hoofd). Details zijn terug te vinden in *SI Methods*.

fMRI opdracht. Auditieve prikkels werden in 10 afzonderlijke reeksen, die elke 4 min duurden, doorgestuurd. De volgorde van de prikkels was voor elke deelnemer dezelfde. Details zijn terug te vinden in *SI Methods*.

fMRI voorverwerking. Details van de fMRI-voorverwerking zijn terug te vinden in *SI Methods*.

Voxelgewijze analyse van de fMRI-activering. De doelstelling van de voxelgewijze analyse van de fMRI activering was de hersengebieden te identificeren die verschillende activiteitsniveaus aantoonde in reactie op de moederstem, vrouwelijke controlestemmen en omgevingsgeluiden. Details zijn terug te vinden in *SI Methods*.

Effectieve connectiviteitsanalyse. De effectiviteitsanalyse werd uitgevoerd door gebruik te maken van gPPI (42), een meer gevoelige methode dan de psychofysiologische interactie (PPI) met context-afhankelijke verschillen in connectiviteit. Details zijn terug te vinden in *SI Methods*.

Hersen-gedragsanalyse. Regressieanalyse werd gebruikt om de relatie te onderzoeken tussen hersensignaturen van de perceptie van de moederstem en sociale en taalvaardigheden. De sociale functie werd beoordeeld door gebruik te maken van de Social Communication subschaal van de SRS-2 (22). Voor de meting van de taalfunctie, gebruikten we de CELF-4 (23), een standaard instrument voor het meten van de taalfunctie bij neurotypische kinderen. Regressieanalyses werden uitgevoerd door gebruik te maken van de Core Language Score van de CELF, een meting van de algemene taalvaardigheid. Hersen-gedragsrelaties werden onderzocht door de analyse van beide activeringsniveaus en effectieve verbondenheid. Details zijn terug te vinden in *SI Methods*.

Functionele hersenconnectiviteit en voorspelling van de sociale functie.

Om de stevigheid en de betrouwbaarheid van de hersenconnectiviteit tussen STS en beloning, affectie, opvallendheidperceptie en gezicht herkende hersengebieden voor het voorspellen sociaal communicatieve scores, voerden we ter bevestiging een kruisvaliderende (CV) analyse uit die gebruik maakt van een zelflerende benadering met een evenwichtige viervoudige kruisvalidering, gecombineerd met lineaire regressie (25). Details zijn terug te vinden in *SI Methods*.

Gelieve *SI Methodes* te consulteren voor (i) *Movement Criteria for Inclusion in fMRI Analysis*, (ii) *Signal-Level Analysis*, (iii) *Stimulus Design Considerations*, (iv) *Stimulus Recording*, (v) *Stimulus Postprocessing*, (vii) *Pleasantness and Excitement Ratings for Vocal Stimuli*, en (vii) *Posts can Speaker Identity Recognition Task*, en *SI Results* voor (i) *fMRI Sex Difference Analysis* en (ii) *Control Voice Analysis*.