

# rTMS 结合脑电生物反馈对孤独症谱系障碍儿童刻板行为的疗效

李梦青<sup>a</sup>, 姜志梅<sup>a</sup>, 李雪梅<sup>b</sup>, 郭岚敏<sup>a</sup>

**【摘要】 目的:**探讨重复经颅磁刺激(rTMS)结合脑电生物反馈(NFB)对孤独症谱系障碍(ASD)儿童刻板行为的疗效分析。**方法:**ASD儿童60例,随机分成4组各15例:对照组(常规康复训练),rTMS组(常规康复训练+rTMS),NFB组(常规康复训练+NFB),rTMS-NFB组(常规康复训练+rTMS+NFB,且NFB紧随rTMS之后),疗程12周,治疗前后用重复刻板行为量表(RBS-R)及孤独症行为检查量表(ABC)进行评估。**结果:**治疗12周后,4组RBS-R评分及ABC评分均较治疗前明显减少(均 $P<0.05$ );且TMS组、NFB组、rTMS-NFB组RBS-R评分及ABC评分均明显低于对照组(均 $P<0.05$ ),rTMS-NFB组RBS-R评分及ABC评分均明显低于rTMS组及NFB组(均 $P<0.05$ ),rTMS组及NFB组RBS-R评分及ABC评分2组间比较差异无统计学意义。**结论:**常规康复训练、rTMS、NFB及rTMS-NFB对ASD儿童刻板行为的改善均有一定的促进作用;rTMS与NFB对其疗效相当;但rTMS-NFB的疗效明显优于rTMS、NFB单独治疗。

**【关键词】** 孤独症谱系障碍;重复经颅磁刺激;脑电生物反馈;刻板行为

**【中图分类号】** R49;R742 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2018.02.007

**rTMS and neurofeedback treatment on stereotyped behavior of children with autism spectrum disorder** Li Mengqing, Jiang Zhimei, Li Xuemei, et al. The Third Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154003, China

**【Abstract】 Objective:** To explore the effectiveness of transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with neurofeedback (NFB) on stereotyped behavior of children with autism spectrum disorder (ASD). **Methods:** Sixty children with ASD were randomly divided into four groups ( $n=15$  for each group): the control group receiving conventional rehabilitation training, the rTMS group receiving rTMS treatment additionally, the NFB group receiving NFB treatment additionally, and the rTMS-NFB group receiving rTMS and NFB treatment additionally. The rTMS was followed by NFB in rTMS-NFB group. After 12 weeks of treatment, all patients were assessed by repetitive behavior scale-revised (RBS-R) and autism behavior checklist (ABC). **Results:** The scores of RBS-R and ABC were decreased in each group after treatment ( $P<0.05$ ). There was no significant differences between the rTMS group and the NFB group ( $P>0.05$ ). The scores of RBS-R and ABC in the rTMS-NFB group were decreased more significantly than the NFB group and rTMS group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The conventional rehabilitation training, rTMS, NFB and rTMS-NFB may have some effects on stereotyped behavior of children with ASD. There is no significant differences between the rTMS and NFB groups. And the effect of the rTMS-NFB is better than the rTMS or NFB alone.

**【Key words】** autism spectrum disorder; repetitive transcranial magnetic stimulation; neurofeedback; stereotyped behavior

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一组神经发育障碍性疾病,其核心症状主要表现为社会交流交往障碍及重复、刻板行为和狭窄的兴趣<sup>[1]</sup>。2015年,郝小会<sup>[2]</sup>采用meta分析对我国大陆地区ASD儿童的患病率进行了统计分析,其患病率约为28.80/10000万。该领域大多数研究者支持早期行

为干预来改善ASD的刻板行为,包括药物治疗、心理治疗、行为干预、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)等,但疗效不佳<sup>[3-4]</sup>。这些刻板行为严重影响着患儿的心理及生活,使其不能很好的适应社会。因此,寻找一种更为安全、有效的康复方法来改善其刻板行为是目前研究亟待解决的问题。本研究用rTMS联合脑电生物反馈技术(neurofeedback, NFB)对ASD儿童进行干预,评价其对刻板行为的疗效。

收稿日期:2017-08-05

作者单位:佳木斯大学附属第三医院 a. 儿童保健科, b. 脑瘫康复科, 黑龙江 佳木斯 154003

作者简介:李梦青(1990-),女,硕士研究生,主要小儿脑损伤发病机制及早期防治研究。

通讯作者:姜志梅, mynard93@163.com

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2015年10月~2016年10月在佳木斯大学附属第三医院就诊并住院的ASD儿童60例,年龄4~6岁,且均符合美国精神疾病诊断与统计手册第5版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V)的诊断标准<sup>[1]</sup>。纳入标准:诊断标准符合DSM-V;告知患儿家长或看护人并征得同意;4~6岁儿童;韦氏幼儿智力量表第四版评分(webster children's intelligence scal, WISC-IV)  $\geq 70$ 分。排除标准:有癫痫发作史或脑电图异常者;颅内压高或合并重要脏器疾病者;体内有金属植入者;治疗期内接受药物治疗者;有严重的视力及听力障碍者。将符合标准的60例儿童按照随机数字表法随机分成4组各15例。①对照组,男11例,女4例;年龄(4.93 $\pm$ 0.80)岁;IQ(72.07 $\pm$ 1.75)分。②rTMS组,男10例,女5例;年龄(5.00 $\pm$ 0.85)岁;IQ(72.13 $\pm$ 1.51)分。③NFB组,男12例,女3例;年龄(4.80 $\pm$ 0.77)岁;IQ(72.33 $\pm$ 2.02)分。④rTMS-NFB组,男11例,女4例;年龄(5.13 $\pm$ 0.83)岁;IQ(71.67 $\pm$ 1.40)分。4组一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法 ①对照组,采用常规康复治疗,包括行为治疗、社交训练、认知功能训练等。每周5次,每次30min,共12周。②rTMS组,在常规康复的基础上,使用英国Magstim公司生产的RAPID2型经颅磁刺激治疗仪。首先,去除患儿身上的手表、硬币等金属物品,嘱其仰卧位。然后测出受试者的运动阈值(Motor Threshold, MT),设置治疗参数:频率1Hz,刺激强度为90%MT,刺激背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),每次400个磁脉冲,每10个磁脉冲间隔20s,每周5次,共12周(前6周刺激左侧DLPFC,随后6周刺激右侧DLPFC)。③NFB组,在常规康复的基础上,以40Hz脑电Gamma节律为操作条件,用SPRINT-10脑电生物反馈仪(施必瑞特公司)对ASD儿童进行治疗。首先,将脑电电极放在前额叶,另两个耳极紧贴耳垂,进行基线测试,然后嘱患儿看着屏幕中的动画片,保持注意力集中。注意力分散时,动画将停止播放,强化Gamma脑电活动,通过视觉及听觉的形式反馈给患儿。每周5次,每次20min,疗程12周。④rTMS-NFB组,在常规康复的基础上,经rTMS干预后随后行NFB治疗,方法同上。

1.3 评定标准 治疗前后由同一家长或监护人填写表格,再由一名经过专业培训的临床康复医师校对后计算总分(减少因文字理解有误差造成的误差)。①重复刻板行为检查表(Repetitive Behavior Scale-Revised,

RBS-R);该量表有6个核心部分,刻板行为、自伤行为、强迫行为、仪式行为、固定行为、限制行为,共43个条目,总分越高代表其刻板行为越多。该中文版量表具有较好的信度及效度,可作为ASD儿童刻板行为治疗效果的有效评估工具<sup>[5]</sup>。②孤独症行为检查量表(autism behavior checklist, ABC);该量表共57个项目,包括感觉、交往、躯体、语言及自理5个方面,每个方面分4级评分。总分越高,表明孤独症样行为就越多,孤独症倾向越大。该量表信效度均较好,可作为孤独症诊断及疗效评估的重要工具<sup>[6]</sup>。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件进行分析,数据资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内均数比较采用配对样本 $t$ 检验,组间均数比较采用单因素方差分析及重复度量LSD两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

治疗12周后,4组RBS-R评分及ABC评分均较治疗前明显减少(均 $P < 0.05$ );且TMS组、NFB组、rTMS-NFB组RBS-R评分及ABC评分均明显低于对照组(均 $P < 0.05$ ),rTMS-NFB组RBS-R评分及ABC评分均明显低于rTMS组及NFB组(均 $P < 0.05$ ),rTMS组及NFB组RBS-R评分及ABC评分2组间比较差异无统计学意义。见表1。

表1 4组ASD儿童治疗前后RBS-R及ABC评分比较

组别	n	RBS-R		ABC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	15	8.53 $\pm$ 1.92	8.27 $\pm$ 1.75 <sup>a</sup>	54.47 $\pm$ 9.19	53.13 $\pm$ 8.11 <sup>a</sup>
rTMS组	15	8.40 $\pm$ 1.68	6.87 $\pm$ 1.19 <sup>abc</sup>	53.00 $\pm$ 9.18	43.20 $\pm$ 5.40 <sup>abc</sup>
NFB组	15	8.13 $\pm$ 1.30	7.46 $\pm$ 1.06 <sup>abc</sup>	53.60 $\pm$ 9.30	45.47 $\pm$ 7.34 <sup>abc</sup>
rTMS-NFB组	15	8.20 $\pm$ 2.08	5.47 $\pm$ 1.36 <sup>ab</sup>	49.40 $\pm$ 6.68	39.46 $\pm$ 5.13 <sup>ab</sup>

与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与rTMS-NFB组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

## 3 讨论

在ASD个体中,大脑皮层间兴奋/抑制比率失衡,特别是DLPFC<sup>[7]</sup>。ASD还普遍存在Gamma脑电节律的异常,且与抑制性中间神经元的活动密切相关。通过TMS检测发现,ASD儿童皮质抑制显著降低,推测皮质抑制缺陷可能与其刻板行为相关<sup>[8]</sup>。低频rTMS可有效降低前额叶过度的Gamma振荡脑电活动,增加抑制性神经递质,恢复大脑皮层兴奋/抑制平衡<sup>[9]</sup>。且临床研究已证实rTMS是安全的且耐受性很好<sup>[10-12]</sup>。

Oberman等<sup>[13]</sup>学者认为TMS作用于孤独症

DLPFC可改善其易怒、重复的行为。Sokhadze等<sup>[14]</sup>学者用18次1Hz rTMS治疗27例孤独症儿童,结果发现其刻板行为明显减少。另外Sokhadze等<sup>[14]</sup>学者对平均年龄14岁的ASD行rTMS治疗(150磁脉冲,1Hz,12周)后刻板行为明显减少,且部分学者用低频rTMS刺激DLPFC发现了类似的结果<sup>[15-16]</sup>。因而,选取DLPFC为靶区域,刺激频率为1Hz。选择90%MT也是基于以上出版的关于rTMS刺激DLPFC治疗ASD的研究成果。鉴于左右侧DLPFC对大脑皮层刺激响应的功能不同,左右侧各刺激6周。

NFB作为脑电图操作性条件反射的一种形式,可加强有利的大脑皮层电活动,抑制不良的电活动,从而有效训练特定区域的脑电活动<sup>[17-18]</sup>。利用此机制有效调节特定的40Hz Gamma脑电节律,维持兴奋/抑制平衡,同时降低Theta/Beta比值,减少多动症状,改善ASD儿童的自我调节能力。NFB不能取代传统的康复治疗方法,但可作为ASD的辅助治疗方法<sup>[19]</sup>。而rTMS刺激撤出后,其对大脑皮层的生化反应及生理结构等改变仍可维持一段时间<sup>[20]</sup>。Sokhadze等<sup>[14]</sup>学者利用rTMS的这一离线调节作用,采用1Hz rTMS干预平均年龄14.5岁的ASD儿童后,随即用NFB进一步干预,指出该联合疗法可能对其刻板行为的改善有一定的促进作用<sup>[21]</sup>。Klooster等<sup>[22]</sup>学者指出,rTMS与NFB协调作用,可强化和延长rTMS对脑电活动的调节作用,可能是目前治疗ASD最有效的脑调控手段。但rTMS-NFB对ASD学龄前儿童的疗效有待进一步研究。

本研究利用rTMS结合NFB治疗4~6岁的ASD儿童,且比较常规康复训练、rTMS、NFB及rTMS-NFB对ASD儿童刻板行为的疗效。研究结果显示,治疗12周后,常规康复训练、rTMS、NFB及rTMS-NFB对ASD儿童刻板行为均有一定的治疗作用,与在此之前学者们的研究结果一致。本研究发现rTMS-NFB对ASD患儿的刻板行为的疗效明显优于rTMS及NFB,而rTMS与NFB间疗效差异不明显,可能与治疗疗程、症状严重程度有关,可进一步研究。综上所述,rTMS-NFB能改善ASD患儿的刻板行为且疗效显著,值得临床推广使用。但由于科学、伦理和实践的局限性,本研究未进行假刺激处理及严重程度不同儿童的具体分析。未来研究人员可通过跨学科和跨实验室协作的方式,比较各治疗方法作用于严重程度不同的ASD患儿的疗效,证明其有效性及普遍性。

#### 【参考文献】

[1] Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. [J]. Lancet, 2013,

383(9920):896-910.

- [2] 郝小会. 中国大陆地区儿童孤独症谱系障碍患病率 meta 分析 [D]. 重庆:重庆医科大学, 2015.
- [3] Reichow B. Overview of meta-analyses on early intensive behavioral intervention for young children with autism spectrum disorders [J]. Journal of Autism & Developmental Disorders, 2012, 42(4):512-520.
- [4] Oberm L M. mGluR antagonists and GABA agonists as novel pharmacological agents for the treatment of autism spectrum disorders. [J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2012, 21(12):1819-1825.
- [5] 李静亚,姜志梅,崔贵霞,等. 中文版重复刻板行为检查表(修订版)在儿童孤独症群体中的信度和效度分析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(3):208-211.
- [6] 卢建平,杨志伟,舒明耀,等. 儿童孤独症量表评定的信度、效度分析[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(13):119-121.
- [7] Casanova MF, Steinbusch HWM, Schmitz C, et al. Abnormalities of cortical minicolumnar organization in the prefrontal lobes of autistic patients [J]. Clinical Neuroscience Research, 2006, 6(4):127-133.
- [8] Enticott PG, Rinehart NJ, Tonge BJ, et al. A preliminary transcranial magnetic stimulation study of cortical inhibition and excitability in high-functioning autism and Asperger disorder [J]. Dev Med Child Neurol, 2010, 52(8):179-183.
- [9] Estate M, Sokhadze AS, Baz E, et al. rTMS neuromodulation improves electrocortical functional measures of information processing and behavioral responses in autism [J]. Frontiers in Systems Neuroscience, 2014, 8(8):134-139.
- [10] Croarkin PE, Wall CA, Lee J. Applications of transcranial magnetic stimulation (TMS) in child and adolescent psychiatry. [J]. International Review of Psychiatry, 2011, 23(5):445-453.
- [11] Hong YH, Wu SW, Pedapati EV, et al. Safety and tolerability of theta burst stimulation vs. single and paired pulse transcranial magnetic stimulation: a comparative study of 165 pediatric subjects [J]. Frontiers in Human Neuroscience, 2015, 9(2):111-117.
- [12] Rajapakse T, Kirton A. Non-invasive brain stimulation in children: applications and future directions [J]. Translational Neuroscience, 2013, 4(2):217-233.
- [13] Oberman LM, Enticott PG, Casanova MF, et al. Transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorder: Challenges, promise, and roadmap for future research [J]. Autism Research, 2016, 9(2):184-190.
- [14] Sokhadze EM, Baruth JM, Sear L, et al. Prefrontal Neuromodulation Using rTMS Improves Error Monitoring and Correction Function in Autism [J]. Applied Psychophysiology and Biofeedback, 2012, 37(2):91-102.
- [15] Wang Y, Hensley MK, Tasman A, et al. Heart Rate Variability and Skin Conductance During Repetitive TMS Course in Children with Autism [J]. Applied Psychophysiology & Biofeedback, 2016, 41(1):1-14.
- [16] Joshua M, Baruth MS, Manuel F, Casanova MD, Ayman El-Baz PhD, et al. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic

- Stimulation Modulates Evoked-Gamma Frequency Oscillations in Autism Spectrum Disorder[J]. *J Neurother*, 2010, 14(3): 179-194.
- [17] Coben R. Neurofeedback for Autistic Disorders: Emerging empirical evidence. In: Casanova, MF.; El-Baz, AS.; Suri, JS, editors. *Imaging the Brain in Autism*[J]. New York, 2013, 8(6): 107-134.
- [18] Pineda JA, Karen C, Mike D, et al. Neurofeedback training produces normalization in behavioural and electrophysiological measures of high-functioning autism[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 2014, 369(1644): 20130183-20130199.
- [19] Hurt E, Arnold LE, Lofthouse N. Quantitative EEG neurofeedback for the treatment of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorders, learning disorders, and epilepsy[J]. *Child & Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 2014, 23(3):465-470.
- [20] Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review[J]. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2012, 91(3):254-260.
- [21] Sokhadze EM, Elbaz AS, Tasman A, et al. Neuromodulation integrating rTMS and neurofeedback for the treatment of autism spectrum disorder: An exploratory study[J]. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 2014, 39(3):237-257.
- [22] Klooster DC, de Louw AJ, Aldenkamp AP, et al. Technical aspects of neurostimulation: focus on equipment, electric field modeling, and stimulation protocols[J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2016, 65(1):113-120.

作者·读者·编者

## 中国康复医学会康复治疗专业委员会第十五届年会 暨中国康复医学会康复治疗专业委员会 20 周年庆 会议通知

2018年中国康复医学会康复治疗专业委员会第十五届年会暨中国康复医学会康复治疗专业委员会20周年庆,将于2018年9月26日~29日在厦门国际会展中心召开。大会由中国康复医学会、中国康复医学会康复治疗专业委员会主办,厦门市第五医院承办,福建省康复医学会,厦门市康复医学会协办。届时将邀请国内外著名康复专家进行丰富的专题讲座,并同期举行2018年“科学杯”全国康复治疗技能大赛、第八届物理治疗论坛、第八届作业治疗论坛、第八届康复辅具用具论坛、第七届言语治疗论坛等学术活动。

会议将进行优秀论文及优秀壁报评选活动,投稿发送至 [zkh@rehabmg.com](mailto:zkh@rehabmg.com),标题注明“2018康复治疗年会论文+姓名”。优秀论文投稿仅限全文,请在论文正文右上方标注“参评优秀论文”字样。截稿日期为2018年6月30日。不接受其它方式投稿。

会议注册费1200元,早鸟价1000元/人(限2018年7月31日23:59前完成注册缴费),在校本专科学生注册费为600元/人(凭在校学生证)。

会议注册:周老师 1376 1515 700;顾老师 1381 7756 918

学术咨询:吴老师 1363 1372 529



关注“国际临床与康复医学”微信公众号,后台回复“中国康复治疗年会”,获得更多大会信息。