

**Для корреспонденции**

**Белова Анна Наумовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 603155, г. Нижний Новгород, Верхневолжская наб., д. 18

Телефон: (831) 436-16-77

E-mail: anbelova@mail.ru

**А.Н. Белова, О.В. Баландина, В.В. Дворянинова, Г.А. Мишанов**

## Возможности нейробиоуправления при лечении больных с расстройствами аутистического спектра

### *Научный обзор*

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

*В научном обзоре с целью демонстрации возможностей нейробиоуправления как дополнительного метода лечения больных с расстройствами аутистического спектра обозначены принципы его работы, выделены наиболее известные протоколы, варианты использования данного метода, а также задокументированные свидетельства его применения. Продемонстрировано, что нейробиоуправление может усиливать эффекты медикаментозной и поведенческой терапии больных с расстройствами аутистического спектра. Для подбора научной информации использовались ресурсы e-library, PubMed.*

**Ключевые слова:** аутизм, расстройства аутистического спектра, нейробиоуправление, электроэнцефалография, ближняя инфракрасная спектроскопия, функциональная магнитно-резонансная томография

**AN Belova, OV Balandina, VV Dvoryaninova, GA Mishanov**

## The possibilities of neurofeedback in the treatment of patients with autism spectrum disorders

### *Review*

Privolzhsky Research Medical University, Nizhnij Novgorod, Russia

*In this scientific review, pursuing the objective of demonstrating the possibilities of neurofeedback as an adjunctive method of treatment for patients with autistic spectrum disorders, we outline the principles of this method's operation, singling out the best-known protocols, variants of utilizing the above-said method, as well as the documented testimonials of its application. We demonstrate that neurofeedback can reinforce the effects of medication and behavioral therapy for patients with autistic spectrum disorders. We researched scientific data with the use of e-library and PubMed resources.*

**Keywords:** autism; autistic spectrum disorders; neurofeedback; electroencephalography; near-infrared spectroscopy; functional magnetic resonance tomography

**Расстройства** аутистического спектра (РАС) – группа комплексных дезинтегративных нарушений психического развития, характеризующихся отсутствием способности к коммуникации, социальному взаимодействию, стереотипностью поведения и приводящих к социальной дезадаптации. Также у больных могут возникать фобии, нарушения пищевого поведения и другие неспецифические симптомы [1, 2]. Специфической терапии РАС пока не существует. *Цель лечения* – улучшение качества жизни больных аутизмом детей за счёт уменьшения выраженности симптомов и повышения функциональных возможностей ребёнка. Одним из методов терапии РАС, завоевывающим всё большее признание, является биоуправление активностью головного мозга с помощью обратной связи. В англоязычной литературе для обозначения этого метода используют термин *neurofeedback* – нейробиоуправление (НБУ).

НБУ – это компьютеризированный метод, основанный на регистрации показателей активности структур головного мозга с предоставлением обследуемому возможности наблюдать эту активность в режиме реального времени и самому влиять на нее путём процедуры обратной связи [3, 4]. НБУ является неинвазивной технологией, направленной на улучшение нейрорегуляции и церебрального метаболизма с целью уменьшения таких проявлений аутизма, как гиперактивность, нарушение внимания, сниженная способность к коммуникации [5]. Положительные эффекты НБУ, в отличие от поведенческой терапии, бывают заметны уже через несколько месяцев тренировок [6]. Побочные эффекты НБУ неизвестны, что выгодно отличает данный метод терапии РАС от медикаментозных вмешательств [6].

Интересно, что точные механизмы терапевтического воздействия НБУ, основанного на данных электроэнцефалографии (ЭЭГ), на больных аутизмом до сих пор остаются неясными [7]. Полагают, что тренировки с использованием НБУ способны влиять на процессы нейропластичности в головном мозге и тем самым вызывать изменения на нейрональном, функциональном и поведенческом уровнях [6, 7].

Первые работы по применению *биологически обратной* связи (БОС) у лиц с психоневрологической патологией относятся к началу 1970-х годов, когда были опубликованы результаты использования НБУ на основе электроэнцефалографической биологически обратной связи (ЭЭГ-БОС) в целях контроля эпилептических припадков [8]. В этот же период времени метод начали использовать для лечения хронической неврологической и психической патологии. Также тренировки с использованием ЭЭГ-БОС оказались эффективными для лечения зависимостей от психоактивных веществ – токсикоманий и наркоманий [9]. От-

мечались положительные результаты при использовании метода для лечения неврозов и синдрома гиперактивности у детей [10].

Интерес к использованию НБУ при аутизме возник в середине 1990-х годов, когда впервые были представлены описания успешных случаев применения ЭЭГ-БОС у детей с РАС [11]. Вслед за отдельными описаниями [11, 12] появились пилотные групповые исследования эффективности НБУ при аутизме [13, 14], а затем и плацебо-контролируемые исследования [5, 15].

В последние годы в целях биоуправления, помимо ЭЭГ, стали использовать и другие методы, позволяющие регистрировать функциональную активность различных отделов головного мозга, такие как *функциональная магнитно-резонансная томография* (фМРТ) и *функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия* (БИС) *головного мозга*.

**Цель научного обзора** – формирование представления о нейробиоуправлении как о терапевтическом методе, применение которого возможно при расстройствах аутистического спектра.

### ЭЭГ-нейробиоуправление

НБУ на основе ЭЭГ-БОС до сих пор остаётся традиционной и наиболее частой формой НБУ, используемой при РАС. Многочисленные исследования подтверждают принципиальную возможность самоуправления биоэлектрической активностью корковых нейронов и влияние такой модуляции на функциональные способности человека [16].

Широко известно, что ЭЭГ, зарегистрированная у лиц с РАС как в состоянии покоя (с открытыми и/или закрытыми глазами), так и при функциональных нагрузках, отличается от ЭЭГ, зарегистрированной у лиц с нормальным психическим развитием, по спектральной мощности основных ритмов, степени межполушарной асимметрии и когерентности биоэлектрических сигналов [17]. ЭЭГ-НБУ у лиц с РАС направлено на устранение аномальных электроэнцефалографических паттернов, что, по мнению исследователей, сопровождается регуляцией кровотока, метаболизма и нейротрансмиссии в головном мозге [16]. Поскольку электрическая и функциональная активность мозга непосредственно связаны, это, в свою очередь, содействует оптимизации функционирования головного мозга и устранению клинически значимой церебральной дисфункции.

При ЭЭГ-НБУ информация о биоэлектрической активности мозга тренируемого лица передаётся на компьютер, где она конвертируется в визуальные изображения, имеющие обычно игровой характер; нередко имеется и звуковая поддержка [3]. В процессе типичного сеанса ЭЭГ-БОС применяют как биполярную, так и монополярную регистрацию сигналов, с расположением референтного электрода на мочке уха. Electroды располагают на коже головы по общепринятой международной системе

«10–20», позволяющей точно указывать расположение электродов путём их буквенных (F – лобная область, O – затылочная, P – теменная, T – височная, C – область центральной борозды) и цифровых (от 1 до 8, нечётные номера мест отведения относятся к левому полушарию, а чётные – к правому) обозначений. Буквой Z обозначается отведение от вертекса (верхушки черепа).

В целях БОС используют *количественную ЭЭГ* (кЭЭГ) – метод компьютерной математической обработки сигналов ЭЭГ, позволяющий определять числовые значения таких параметров, как амплитуда, мощность, спектр, когерентность внутри- и межполушарных взаимодействий и другие характеристики основных ритмов ЭЭГ [18]. Особое внимание обращают на спектральную мощность основных ритмов и их когерентность, количественный анализ которых даёт возможность получить представление о пространственной и временной организации нейродинамических процессов, протекающих в головном мозге [17].

На тренировке с использованием ЭЭГ-БОС больной получает в режиме реального времени визуальную и звуковую информацию о характеристиках биоэлектрических сигналов собственного мозга (в зависимости от протокола БОС это могут быть амплитуда, спектральная мощность, степень синхронизации волн ЭЭГ) и обучается в игровой форме регулировать параметры своей ЭЭГ. Как правило, тренируемого обучают корректировать те показатели, которые изначально у него были аномально изменены (излишне повышены либо понижены). Например, оператор БОС-тренажёра просит тренируемого управлять качеством картинки на мониторе или действиями персонажей, при этом чётких инструкций, каким конкретно образом это надо делать, пациентам с РАС нередко не предоставляют («неосознанное» биоуправление). Компьютерная программа, в соответствии с изменениями электрической активности тех или иных зон головного мозга, моментально меняет игровую ситуацию. При успешном обучении (достижении предусмотренных протоколом ЭЭГ-параметров) тестируемый получает визуальное или звуковое поощрение. Примером видеороликов, используемых при ЭЭГ-НБУ, служит видеоигра для детей «Социальное копирование» (SocialMirroringGame) [16]. Сюжет игры – охота за сокровищем, на которую ребёнок приглашает его виртуальный друг. При этом на пути к сокровищу встречаются различные препятствия: дети должны собрать в корзину яблоки, победить дракона и т.д. Поощрением за успешную самомодуляцию определённого ЭЭГ-параметра служит успешное преодоление аватаром ребёнка и его другом этих препятствий (например, яблоки начинают падать в корзину, дракон убегает и пр.). Такая игровая форма обратной связи значительно повышает мотивацию тренируемого ребёнка и сти-

мулирует быстрое освоение навыков самоконтроля и саморегуляции.

Очень важно, что ЭЭГ-НБУ является неинвазивным и безопасным методом терапии РАС. Ограничениями к его проведению служат только выраженные соматические и психические расстройства, способные помешать проведению тренировки.

### Протоколы ЭЭГ-нейробиоуправления

В зависимости от цели и задач лечения для каждого пациента с РАС, обычно строго индивидуально, разрабатывают так называемый протокол, регламентирующий локализацию электродов, используемые для биоуправления параметры ЭЭГ, частоту и продолжительность занятий.

Проведению курса тренировок с использованием ЭЭГ-БОС предшествуют пробные занятия, которые носят ознакомительный характер и помогают уточнить тренировочный протокол [19]. Длительность одного сеанса тренировки с использованием ЭЭГ-БОС при РАС обычно составляет от 15 до 30 минут. Тренировочный протокол подстраивают под возможности тренируемого (делают короткие перемены, меняют ритм и уровень сложности заданий). Частота проведения занятий и число сеансов существенно отличаются в различных исследованиях [2, 5, 12, 14]. Биоуправление может быть основано на различных характеристиках ЭЭГ (амплитуда, мощность, когерентность ритмов).

#### **ЭЭГ-нейробиоуправление на основе анализа амплитудно-спектральных характеристик ритмов**

Амплитуда и спектральная мощность ритмов ЭЭГ служат отражением функционального состояния мозга [6]. Так, *дельта-ритм* (0,5–3,5 Гц) в норме наблюдается у грудных детей, а у людей более старшего возраста – в состоянии сна; его наличие в состоянии бодрствования является признаком выраженной мозговой дисфункции, угнетения сознания, когнитивных нарушений. Избыточность *тета-ритма* (4,0–7,5 Гц), который в норме присутствует на ЭЭГ у маленьких детей и людей более старшего возраста в состоянии сонливости, нередко наблюдается при нарушениях внимания и при когнитивных расстройствах. Избыточность *альфа-ритма* (8–13 Гц) в процессе выполнения команд может быть признаком проблем с обучением. Избыточность *бета-ритма* (13–30 Гц) часто ассоциируется с тревожностью, повышенной возбудимостью [6, 12]. *Гамма-ритм* (35–45 Гц), возможно, связан с механизмами памяти и внимания, и его изменение некоторые исследователи рассматривают как возможную причину когнитивного дефекта, наблюдаемого при аутизме (снижение тормозных процессов и снижение отношения «полезных сигналов» к «шуму») [2].

Альфа- и бета-ритм делят на ещё более специфичные фрагменты. Так, при РАС особое внимание уделяют *мю-ритму* (иначе называемому

сенсомоторным или роландическим ритмом), который регистрируется в сенсомоторной области коры головного мозга на частоте 8–13 Гц. Этот ритм наиболее выражен в состоянии покоя и в норме подавляется, когда человек совершает моторные акты либо наблюдает за действиями других [20]. Показано, что мю-ритм чувствителен к двигательной, аффективной и когнитивной информации [21, 22]. В ряде работ было обнаружено, что у лиц с РАС десинхронизация мю-ритма отсутствует при наблюдении за поведением других лиц, но сохраняется перед совершением самостоятельного действия. Эта находка послужила основанием к разработке теории «разбитого зеркала», в основе которой лежит идея о дисфункции системы зеркальных нейронов (нейронов сенсомоторной области, отвечающих за обучение путём имитации) у людей с РАС [23]. На основании степени супрессии этого ритма при наблюдении за чужими движениями был предложен *электроэнцефалографический индекс супрессии мю-ритма* [22, 24].

При аутизме нередко наблюдается как локальное усиление медленно-волновой активности тета-диапазона, так и повышение бета-активности, что свидетельствует о дисбалансе торможения и возбуждения в локальных корковых сетях [2, 6]. Имеются существенные отличия в характере отклонений параметров кЭЭГ при различных клинических проявлениях и тяжести заболевания [25]. Вследствие этого при ЭЭГ-НБУ предварительно проводят анализ кЭЭГ с выявлением профиля аномальной активности и тех областей, где она регистрируется, а затем на индивидуальной основе определяют расположение электродов и задачи НБУ (ослабление аномально повышенной и повышение сниженной волновой активности) [12, 26, 27].

### ***ЭЭГ-нейробиоуправление на основе анализа интра- и межполушарных связей головного мозга***

Аберрантное функционирование нейронных сетей головного мозга рассматривается в настоящее время как одна из наиболее вероятных патофизиологических причин развития аутизма [28]. Поскольку электрическая и функциональная активность мозга непосредственно связаны, многие считают синхронную ЭЭГ-активность признаком наличия функциональной связи между исследуемыми корковыми зонами. С помощью кЭЭГ можно оценить уровень взаимосвязей между различными областями коры путём анализа синхронности вовлечения различных отделов мозга при их функциональном взаимодействии [29]. При РАС, по данным кЭЭГ, наблюдаются нарушения когерентности и энтропии биоритмов головного мозга, что служит отражением нарушений межнейронных контактов, комиссуральных и ассоциативных связей. НБУ, основанное на анализе специфических паттернов усиленной или ослабленной когерентности,

может быть использовано для возвращения этих паттернов к нормальному уровню [30]. Усиленная когерентность между областями мозга может быть ослаблена путём тренировок, тогда как сниженная связь между корковыми зонами может быть усилена [31].

Возможно, наиболее значимое нейрофизиологическое отклонение с клинической точки зрения – гиперсвязь фронтальных областей коры при недостаточной связи лобных долей с другими отделами мозга [32]. Такой дефектный паттерн приводит к нарушению интегративной функции лобных долей и к расстройствам способностей к коммуникации. Действительно, в одном исследовании у детей с РАС были обнаружены избыточная билатеральная синхронизация биоэлектрической активности в лобно-височных областях и снижение когерентности ритмов в передне-заднем направлении и в орбитофронтальных областях, причём эти нарушения поддавались коррекции с помощью НБУ [33].

По мнению ряда специалистов в области НБУ, ЭЭГ-НБУ, основанное на анализе аномальных когерентностей и имеющее целью восстановление нормальных функциональных связей между различными отделами мозга, более эффективно, чем ЭЭГ-НБУ, основанное на анализе амплитудно-спектральных характеристик ЭЭГ. Так, был проведён сравнительный анализ двух исследований, в одном из них ЭЭГ-НБУ базировалось на клинических проявлениях аутизма [14], а во втором – на показателях кЭЭГ аномальной когерентности между отделами головного мозга [5]. Сравнительный анализ показал, что оба подхода могут быть полезны при терапии РАС, но эффективность подхода, основанного на анализе аномальных корковых связей, оказалась выше [30].

### **Эффективность ЭЭГ-нейробиоуправления**

#### ***Описание отдельных случаев и неконтролируемые исследования***

Основная часть исследований эффективности ЭЭГ-НБУ проводилась у лиц с высокофункциональным аутизмом.

J. Cowan и L. Markham (США) первыми описали случай успешной терапии аутизма с помощью ЭЭГ-БОС. В 1993 г. они провели ЭЭГ-исследование 8-летней девочки с высокофункциональным аутизмом и обнаружили, что в состоянии покоя с открытыми глазами её кЭЭГ демонстрировала аномально высокие спектры альфа- и тета-активности в теменных и затылочных долях. На основе этих находок был разработан протокол ЭЭГ-БОС, направленной на снижение низкочастотной активности и увеличение отношения бета-ритма к низкочастотным ритмам в центральных и теменных областях мозга. Кроме того, исследователи

с помощью БОС обучали девочку саморелаксации. После проведения курса лечения, состоявшего из 21 тренировки, у ребёнка наблюдалось улучшение внимания и социальных навыков, снижение импульсивности. В более поздних примечаниях к своей публикации авторы указывают, что катанестическое наблюдение за девочкой было проведено через 15 лет (в 2009 г.), девочка успешно окончила школу и колледж.

В 1995 г. A.G. Sichel и коллеги заявили о положительных результатах, достигнутых в результате проведения 31 тренировки с использованием ЭЭГ-БОС у 8-летнего мальчика с РАС. A.L. Thompson и M. Thompson опубликовали данные об успешной терапии с помощью ЭЭГ-БОС трёх детей с аутизмом. В этих работах протоколы тренировок предполагали усиление мю-ритма (12–15 Гц) и супрессию тета-ритма в сенсомоторных и теменных либо теменных и височных областях. Также V.L. Ibric и W. Hudspeth в 2003 г. представили данные о положительном эффекте при использовании ЭЭГ-НБУ у 8-летнего мальчика с аутизмом. Ребёнку были проведены 40 тренировок, направленных на супрессию тета-ритма и усиление альфа-ритма, в результате которых у ребёнка улучшились сон и поведенческие реакции [26].

В последующие годы доказательная база в отношении эффективности НБУ на основе кЭЭГ стала расширяться. В 2003 г. L. Thompson и M. Thompson предоставили результаты использования НБУ на основе кЭЭГ у 60 лиц с высокофункциональным аутизмом в возрасте от 5 лет до 51 года. Чаще всего применялась супрессия доминировавшей медленно-волновой активности и усиление активности 13–15 Гц с расположением электродов над центральными областями мозга (Cz или C4). Число тренировок варьировало от 40 до 100. Улучшение в первую очередь касалось социальных взаимодействий и было наиболее выражено у тех лиц, число тренировок у которых превышало 80 [12]. В 2004 г. были представлены данные об использовании кЭЭГ-БОС у 15 лиц с аутизмом либо с синдромом Аспергера в возрасте от 5 до 15 лет, которым было проведено от 20 до 60 тренировок. Тренировки, направленные на нормализацию паттернов кЭЭГ, проводились от 2 до 5 раз в неделю и длились по 45 минут [33]. У тренируемых уменьшились проявления гиперактивности, улучшилось внимание и способность к общению, многие прекратили приём медикаментов. Результаты, полученные B. Scolnick после курса терапии с использованием кЭЭГ-БОС (24 тренировки) 5 подростков с синдромом Аспергера, также подтверждали эффективность метода НБУ, основанного на саморегуляции биоэлектрической активности головного мозга [13].

I. Zivoder и коллеги опубликовали результаты трех случаев успешного использования ЭЭГ-НБУ

у детей с аутизмом (у 4-летнего и 5-летнего мальчиков и 5-летней девочки) [19]. Протоколы тренировок были индивидуальными и основывались на данных исходной ЭЭГ. Первоначально на протяжении 5–10 занятий детей знакомили с методом ЭЭГ-БОС. Во всех трёх случаях на протяжении 20–30 занятий детей обучали самоторможению дельта- и тета-активности, усилению сенсомоторного ритма и бета-активности (12–15 Гц), торможению высокочастотной (22–30 Гц) бета-активности при расположении электрода в позиции Cz. Ещё 10–15 занятий были посвящены решению тех же задач, но при расположении электрода в позиции C4, а у двух детей – дополнительно при расположении электрода в позиции F3. Общее число занятий у каждого ребёнка варьировало от 40 до 60, продолжительность каждого занятия – 15–20 минут. В результате занятий у детей было достигнуто улучшение внимания, поведения и двигательных навыков [19].

Y. Wang и коллеги предоставили результаты 18 тренировок с использованием ЭЭГ-НБУ (продолжительностью занятия – 20 минут), проводимых один раз в неделю у 18 детей и подростков с высокофункциональным аутизмом [2]. Целью занятий было научить тренируемых снижать отношение мощностей тета-ритмов и бета-ритмов, а также регулировать гамма-ритм в префронтальной области мозга. Визуальная обратная связь (яркость, размеры и содержание изображений на дисплее компьютера) сочеталась со звуковым поощрением [2]. Исследование не ставило задачи изучить клиническую эффективность НБУ, в то же время оно показало, что дети с аутизмом способны регулировать биоэлектрическую активность своего мозга (в частности влиять на соотношение медленно- и быстроволновой активности) путём ЭЭГ-НБУ.

Перечисленные выше исследования либо являются описанием отдельных случаев, либо представляют собой неконтролируемые (т.е. не имевшие группу контроля) исследования. Первым *пилотным контролируемым исследованием* эффективности НБУ на основе кЭЭГ стало исследование, проведённое B. Jarusiewicz с участием 24 детей с РАС [14]. Детей разделили на две сопоставимые по полу и возрасту группы. Детям первой группы, в отличие от детей второй группы, проводили тренировки с использованием кЭЭГ-НБУ – от 20 до 69 30-минутных занятий (в среднем 36), 1–3 занятия в неделю [14]. Расположение электродов и выбор усиливаемого/подавляемого ритма определяли индивидуально, в зависимости от клинических особенностей. В 57% случаев использовали протокол, при котором электрод располагался над центральной областью (C4) (референтный – на контралатеральном ухе), поощряли активность 10–13 Гц и проводили торможение активности с частотами 2–7 и 22–30 Гц. При наличии проблем с коммуни-

кацией либо при эмоциональной нестабильности положение электродов и поощряемая активность были иными. Если у ребёнка возникали проблемы, связанные с вокализацией во время тренировки (в 15% случаев), электрод располагали над лобной областью (F7), референтный – на правом ухе; поощряли активность 15–18 Гц и проводили торможение активности с частотами 2–7 Гц. Иногда после такой стимулирующей вводной тренировки переходили на режим с поощрением активности 10–13 Гц. Для детей, имевших проблемы с социализацией и коммуникацией (12%), использовали биполярные F3–F4 электроды с поощрением активности от 7–10 до 14,5–17,5 Гц и торможением активности 2–7 и 22–30 Гц. При эмоциональной нестабильности (13%) использовали биполярные T3–T4 электроды, начинали с поощрения активности 9–12 Гц и торможения активности 2–7 и 22–30 Гц, с последующей коррекцией частот для поощрения (при угнетённом состоянии, при плаксивости поощряемую частоту повышали, при тревоге и гиперактивности – понижали).

Для оценки результатов использовали опросник «Оценка лечения аутизма» (Autism Treatment Evaluation Checklist, или АТЕС). В результате тренировок в группе 1 общий балл симптомов аутизма снизился на 28%, тогда как в группе 2 – только на 3% [14].

Второе пилотное исследование включало 14 детей с РАС, по 7 человек в основной группе и в группе контроля [15]. Электрод располагали над центральной областью (C4), поощряли сенсомоторную активность (12–15 Гц) и ингибировали тета-активность (4–7 Гц). После 40 тренировок с применением НБУ у 60% детей основной группы наблюдали значительное снижение мощности тета-ритма, улучшение внимания и коммуникативных возможностей [15]. Та же группа исследователей провела затем продолженное 12-месячное катамнестическое наблюдение за детьми, которым проводили тренировки [27]. Авторы заявили об устойчивости достигнутых в отношении поведения и эмоционального контроля результатов, что может служить подтверждением длительного эффекта НБУ при РАС [27].

Результаты этих пилотных работ, несмотря на малые объёмы выборок, дали основание для более масштабных исследований в данной области.

В 2013 г. М. Kouijzer и коллеги предоставили результаты рандомизированного заслепленного исследования с активной терапией группы контроля (всего 38 участников). Было продемонстрировано, что 54% участников основной группы являлись ЭЭГ-регуляторами (им удалось достичь снижения мощности дельта-ритма и/или тета-ритма в результате тренировок), при этом у ЭЭГ-регуляторов наблюдали значительное увеличение когнитивной гибкости, хотя существенного изменения симптомов аутизма достигнуто не было [34].

Наиболее масштабным контролируемым исследованием эффективности НБУ при РАС стало исследование с участием 49 детей с аутизмом. 37 детям проводили тренировки с использованием кЭЭГ-БОС дважды в неделю (20 сеансов). 12 детей, включённых в лист ожидания, составили группу контроля [5]. Протоколы тренинга были индивидуальными, в зависимости от исходных показателей кЭЭГ, и направлены на восстановление нормальных нейрональных связей между различными отделами коры мозга. Результаты исследования оценивали с помощью широкого арсенала нейропсихологических и нейрофизиологических инструментов. Улучшение, достигнутое у детей основной группы, касалось внимания, коммуникации, исполнительных функций и значительно превышало уровень улучшения у детей в группе контроля.

Ряд контролируемых исследований был посвящён изучению эффективности воздействия путём ЭЭГ-БОС на мю-ритм. Результаты таких тренировок неоднозначны. Так, в исследовании, проведённом J.A. Pineda и коллегами, на первом этапе 8 мальчиков с высокофункциональным аутизмом были рандомизированы в основную группу и группу плацебо. Детям основной группы проводили 30-минутные тренировки ЭЭГ-БОС по самоактивации мю-ритма (8–13 Гц, электрод располагался в области C4 правой гемисферы) и торможению ЭМГ-активности (30–60 Гц, трапециевидная мышца) трижды в неделю на протяжении 10 недель [15]. Положительные результаты были достигнуты только у 50% детей, которым проводили тренировки. На втором этапе, в плацебо-контролируемом исследовании, проведённом теми же авторами, основную группу составили 9 детей с верифицированным высокофункциональным аутизмом, а 10 детей вошли в группу плацебо. Протокол тренингов был аналогичен первому исследованию, с одним исключением: частота поощряемого ритма составляла 10–13 Гц [22]. У детей основной группы, в отличие от плацебо-группы, после курса тренировок появилась супрессия мю-ритма в ответ на просмотр видеоизображений движений пальцев рук и игры в мяч; наблюдалось также незначительное, но статистически достоверное снижение выраженности симптомов аутизма, оцениваемых по шкале АТЕС.

Результаты исследования, проведённого E. Friedrich с коллегами, более позитивны [16]. Эти исследователи провели псевдорандомизацию 13 детей с РАС в возрасте от 6 до 17 лет в две группы: в первой группе детям проводили тренировки с использованием ЭЭГ-БОС, с поощрением за усиление мю-ритма при просмотре игровых видеороликов, изображающих как одушевлённые персонажи, так и неодушевлённые предметы; во второй группы детей тренировали усиливать мю-ритм при просмотре движений неодушевлённых предметов и ослаблять мю-ритм при наблюдении за одушевлёнными

персонажами. ЭЭГ регистрировали с электрода, установленного над правой сенсомоторной областью (С4). Параллельно регистрировали ЭМГ с поверхностных мышц-сгибателей левого предплечья для контролирования произвольных движений обследуемого. С каждым ребёнком было проведено по 16 занятий [16]. Оценка результатов с помощью индекса супрессии мю-ритма и ряда нейропсихологических тестов показала, что дети из обеих групп научились регулировать выраженность мю-ритма в зависимости от социального содержания видеороликов, у них улучшились способность к распознаванию чужих эмоций и поведенческие реакции [16]. Различия в методологии занятий двух групп не повлияли достоверно на результаты тренировок. Авторы делают вывод о том, что НБУ, направленное на обучение регуляции мю-ритма, эффективно в отношении улучшения социальных взаимодействий при аутизме.

Таким образом, результаты применения кЭЭГ-НБУ при РАС являются обнадеживающими. Однако большинство проведённых исследований имеют целый ряд существенных ограничений [6, 16]. В первую очередь к ним относятся малые объёмы выборок. Кроме того, даже плацебо-контролируемые исследования, как правило, не являются рандомизированными (группы сравнения не формируются путём рандомизации). Как правило, отсутствует двойное заслепление обследуемых лиц и лиц, проводящих обследование. Обычно не контролируется эффект плацебо. Также сравнение результатов затруднено тем, что авторы используют совершенно различные протоколы исследования.

Заслуживает внимания комбинация ЭЭГ-НБУ с другими методами терапии, например такими, как поведенческая терапия, транзмагнитная электростимуляция. Так, Е.М. Sokhadze и коллеги доказали положительный эффект ЭЭГ-НБУ, сочетавшегося с низкочастотной транскраниальной магнитной стимуляцией [35]. 22 детям с аутизмом было проведено по 18 сеансов терапии, улучшение поведения и других функций у них оказалось достоверно более выраженным, чем у 20 детей, вошедших в группу контроля (включённых в лист ожидания) [35].

J.A. Pineda и коллеги сообщили об успешном сочетании ЭЭГ-НБУ (супрессия мю-ритма) с таким новым методом поведенческой терапии, как «Обучение с акустическим управлением» (Teaching with Acoustic Guidance, или TAGteach), у 7 детей в возрасте от 8 до 12 лет с низкофункциональным аутизмом (IQ < 80) [7]. Занятия проводились по 30–45 минут 2–3 раза в неделю, в целом 20 часов на протяжении 20 недель. Авторы показали, что все дети сумели освоить задания уже через 6 занятий, а к концу тренировок у них не только наблюдалась нормализация реакций в виде супрессии мю-активности, но и улучшились поведенческие реакции

[7]. Эти результаты крайне важны, поскольку, возможно, открывают новые перспективы терапии детей с тяжёлыми формами аутизма.

### **Другие методы нейробиоуправления при аутизме**

В последнее десятилетие в целях БОС стали использовать такие новые методы нейровизуализации, как БИС [36] и фМРТ головного мозга [37].

*Ближняя инфракрасная спектроскопия* (near-infrared spectroscopy) *головного мозга* представляет собой экспресс-метод мониторинга изменений состояния биологических тканей с использованием источников ближнего инфракрасного излучения [38]. Первоначально метод регистрации локального церебрального кровотока с помощью инфракрасного излучения получил название «гемэнцефалография» [39]. БИС относится к неинвазивным методам исследования мозговой активности и позволяет изучать уровень оксигенации гемоглобина в мозговой ткани (выявлять оксигенированный или деоксигенированный гемоглобин). На голове обследуемого закрепляют пару датчиков либо специальную шапочку с датчиками, расположенными парами. В каждой паре один датчик является излучающим, а второй регистрирует отражённые от оксигенированного гемоглобина световые волны ближнего инфракрасного диапазона [40]. При снижении уровня оксигенированного гемоглобина происходит снижение отражения этих волн и изменение сигнала, регистрируемого датчиком. Современные устройства дают возможность оценивать сигнал над корой мозга в зоне интереса (region of interest). Например, у лиц с РАС при распознавании эмоционального выражения лиц аберрантная активность обнаруживается в области префронтальной коры, в височных областях либо в первичной зрительной коре [41]; именно эти зоны будут представлять интерес при БИС в процессе выполнения соответствующих заданий.

Оказалось, что сигнал от оксигемоглобина (окси-Hb), отражающий локальный кровоток, очень быстро реагирует на когнитивные усилия и двигательную активность, поэтому именно этот сигнал стали использовать в целях саморегуляции мозговых функций [42]. Тренируемому на дисплее компьютера демонстрируют сигнал от окси-Hb, полученный от зоны интереса и визуально преобразованный (столбцы разного цвета или яркости, мультипликационный персонаж и др.).

В Таиланде было проведено исследование с участием 180 детей с РАС в возрасте от 3 до 18 лет с применением гемэнцефалографической БОС, основанной на регистрации оксигенации крови над лобными областями [39]. Авторы показали, что после 40 тренировок оксигенация лобных областей мозга у детей увеличилась на 53%. От-

мечалась положительная динамика успеваемости у детей, посещавших школу [39]. Однако отсутствие группы контроля не позволяет судить об истинной эффективности данного метода биоуправления при аутизме [6].

В 2016 г. была опубликована работа N. Liu и коллег, которые апробировали метод функциональной саморегуляции с помощью БИС локального мозгового кровотока у 4 подростков (2 из них – с высокофункциональным аутизмом и 2 здоровых) при выполнении ими задания на распознавание эмоционального выражения лиц. Реальную обратную связь из них получали только 1 здоровый подросток и 1 пациент с РАС, тогда как у двух остальных БИС-БОС не применяли. Полученные результаты показали, что подросток с РАС справился с НБУ на основе БИС-БОС с использованием БОС в режиме реального времени и после 5 сеансов тренировок показал лучшие результаты в тесте на распознавание лиц, чем второй ребенок, не получавший БОС [40]. Авторы делают вывод, что БИС-НБУ может служить дополнительным методом терапии РАС.

Возможно, БИС-БОС имеет некоторые преимущества перед ЭЭГ-БОС и БОС на основе фМРТ. В сравнении с ЭЭГ-НБУ этот метод отличается лучшим пространственным разрешением, а в сравнении с фМРТ – портативностью, устойчивостью к движениям обследуемого, возможностью проводить обследование в более естественных условиях, меньшей стоимостью [40]. Однако практическое применение нейроуправления на основе БИС-БОС ограничивают высокая стоимость измерительных приборов и трудоёмкость метода [38].

*Функциональная магнитно-резонансная томография* головного мозга – это метод нейровизуализации, позволяющий измерять изменение кровотока в различных отделах коры, связанное с активностью нейронов [37]. В качестве эндогенного контрастного агента используют оксигемоглобин и дезоксигемоглобин в кровеносных сосудах. Функционально активные зоны мозга характеризуются изменением интенсивности визуализации на фМРТ, это позволило использовать данный метод для тренировок с использованием фМРТ-БОС [37]. Метод позволяет мониторировать состояние функциональных нейронных сетей в состоянии покоя в режиме реального времени и усиливать связи между зонами интереса путём поощрения при усилении нужной связи [43].

M. Ramot и коллеги детально проанализировали возможности метода фМРТ-БОС в отношении восстановления абберантных функциональных связей у лиц с РАС [43]. Зонами интереса авторы выбрали верхнюю височную извилину, сенсомоторную область и нижнюю теменную дольку – те области, между которыми у лиц с РАС они обнаружили нарушение функциональных связей. Исследова-

тели поставили перед собой задачу таким образом модулировать функциональные церебральные связи между зонами интереса у лиц с РАС, чтобы приблизить их к наблюдаемым у здоровых лиц. Тренируемого просили постараться обнаружить замаскированную на экране картинку. Когда связь между зонами интереса улучшалась, часть картинки появлялась на экране в звуковом сопровождении, при этом тренируемые не знали, что появление картинки связано с сигналами их головного мозга (т.е. БОС носила характер неосознанной). Тренировки были проведены у 17 пациентов с РАС в возрасте от 15 до 25 лет (у 15 из них вслед за первоначальным коротким курсом последовал более длительный цикл тренировок). В результате тренировок у пациентов с РАС была достигнута нормализация исходно абберантных нейрональных связей между зонами интереса, коррелировавшая с изменениями их поведения. Таким образом, авторы доказали: воздействие с помощью фМРТ-БОС способно менять клинически релевантные паттерны функциональных церебральных связей, что может быть использовано при терапии аутизма [43]. Ограничениями использования фМРТ-БОС является высокая стоимость оборудования и большие трудозатраты.

### **Заключение**

Таким образом, НБУ – перспективный дополнительный метод лечения РАС, который потенциально может усиливать эффекты медикаментозной и поведенческой терапии. По окончании проводимых курсов НБУ у больных зачастую отмечают динамику волновой картины ЭЭГ, изменения амплитуды и спектральных мощностей целевых ритмов, клинически релевантных паттернов, что находит отражение в клинической картине РАС. Согласно результатам пилотных и контролируемых исследований, а также данным анализа отдельных случаев наблюдается статистически достоверное снижение выраженности таких симптомов аутизма, как недостаточная способность к общению, нарушение исполнительных функций и стереотипные формы поведения. Кроме того, данный метод может хорошо зарекомендовать себя в работе с коморбидными аутизму состояниями, в частности с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. На данном этапе осуществляется совершенствование методики, ведётся разработка новых протоколов и направлений НБУ, таких как ЭЭГ-НБУ на основе анализа амплитудно-спектральных характеристик ритмов, ЭЭГ-НБУ на основе анализа интра- и межполушарных связей головного мозга, БИС головного мозга, метод БОС, основанный на фМРТ, что позволяет надеяться на повышение эффективности методики. Отдельными положительными моментами НБУ можно считать возможность кастомизации протоколов и узкой целенаправлен-

ности действия, что может обеспечивать специфичность и индивидуализацию подхода. Однако требуется сравнение эффективности различных методов и вариантов биоуправления в отношении их влияния на те или иные проявления аутизма, уточнение показаний к данному виду терапии.

Для этого необходим большой объем масштабных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с более точным отбором участников, использованием валидных методов оценки и наблюдением отдаленных результатов терапевтического воздействия.

## Сведения об авторах

*Белова Анна Наумовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Индекс: РИНЦ AuthorID: 666312

E-mail: anbelova@mail.ru

*Баландина Оксана Венедиктовна* – врач-психиатр Центра длительной реабилитации детей «Добрый сад», младший научный сотрудник отделения функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

E-mail: oksa-nn@mail.ru

*Дворянинова Вероника Владимировна* – младший научный сотрудник отделения функциональной диагностики, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Индекс: РИНЦ AuthorID: 959991

E-mail: dvoryaninova.nika@yandex.ru

*Мишанов Георгий Александрович* – аспирант кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

E-mail: georgemishanov@mail.ru

## Литература

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. 970 p.
2. Wang Y., Sokhadze E., El-Baz A. et al. Relative power of specific EEG bands and their ratios during neurofeedback training in children with autism spectrum disorder // *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016. Vol. 9. P. 723.
3. Walker J.E. Using QEEG-Guided Neurofeedback for Epilepsy Versus Standardized Protocols: Enhanced Effectiveness? // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2009. Vol. 35, № 1. P. 29–30.
4. Neuper C., Scherer R., Wriessnegger S. et al. Motor imagery and action observation: Modulation of sensorimotor brain rhythms during mental control of a brain – computer interface // *Clinical Neurophysiology*. 2009. Vol. 120, № 2. P. 239–247.
5. Coben R., Padolsky I. Assessment-Guided Neurofeedback for Autistic Spectrum Disorder // *Journal of Neurotherapy*. 2007. Vol. 11, № 1. P. 5–23.
6. Coben R., Myers T.E. The Relative Efficacy of Connectivity Guided and Symptom Based EEG Biofeedback for Autistic Disorders // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2009. Vol. 35, № 1. P. 13–23.
7. Pineda J.A., Friedrich E.V.C., LaMarca K. Neurorehabilitation of social dysfunctions: a model-based neurofeedback approach for low and high-functioning autism // *Frontiers in Neuroengineering*. 2014. Vol. 7. P. 29–34.
8. Stermann M.B., Macdonald L.R., Stone R.K. Biofeedback Training of the Sensorimotor Electroencephalogram Rhythm in Man: Effects on Epilepsy // *Epilepsia*. 1974. Vol. 15, № 3. P. 395–416.
9. Павлов Ю.Г. Эффективность лечения зависимостей методом ЭЭГ-биоуправления // *Национальный психологический журнал*. 2013. Т. 2, № 10. С. 80–90.
10. Сороко С.И., Трубачев В.В. Нейрофизиологические и психофизиологические основы адаптивного биоуправления. СПб., 2010. 607 с.
11. Sichel A.G., Fehmi L.G., Goldstein D.M. Positive Outcome with Neurofeedback Treatment in a Case of Mild Autism // *Journal of Neurotherapy*. 1995. Vol. 1, № 1. P. 60–64.
12. Scolnick B. Effects of electroencephalogram biofeedback with Asperger's syndrome // *International Journal of Rehabilitation Research*. 2005. Vol. 28, № 2. P. 159–163.
13. Jarusiewicz B. Efficacy of Neurofeedback for Children in the Autistic Spectrum: A Pilot Study // *Journal of Neurotherapy*. 2002. Vol. 6, № 4. P. 39–49.
14. Kouijzer M.E.J., de Moor J.M.H., Gerrits B.J.L. et al. Long-term effects of neurofeedback treatment in autism // *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2009. Vol. 3, № 2. P. 496–501.
15. Pineda J.A. et al. Positive behavioral and electrophysiological changes following neurofeedback training in children with autism // *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2008. Vol. 2, № 3. P. 557–581.
16. Friedrich E., Sivanathan A., Lim T. et al. An Effective Neurofeedback Intervention to Improve Social Interactions in Children with Autism Spectrum Disorder // *J. Autism DevDisord*. 2015. Vol. 45. P. 4084–4100.
17. Bourgeron T. A synaptic trek to autism // *Curr Opin. Neurobiol*. 2009. Vol. 19, № 5. P. 231–234.

## Литература

18. Billeci L., Sicca F., Maharatna K. et al. On the application of quantitative EEG for characterizing autistic brain: a systematic review // *Front Hum Neurosci*. 2013. № 7. P. 442.
19. Zivoder I., Martic-Biocina S., VodanovicKosic A. et al. Neurofeedback application in the treatment of autistic spectrum disorders (ASD) // *Psychiatria Danubina*. 2015. Vol. 27, № 1. P. 391–394.
20. Oberman L.M., McCleery J.P., Hubbard E.M. et al. Developmental changes in mu suppression to observed and executed actions in autism spectrum disorders // *SCAN*. 2013. Vol. 8, № 3. P. 300–304.
21. Pfurtscheller G., Neuper C., Krausz G. Functional dissociation of lower and upper frequency mu rhythms in relation to voluntary limb movement // *Clinical Neurophysiology*. 2000. Vol. 111, № 10. P. 1873–1879.
22. Pineda J.A. Sensorimotor cortex as a critical component of an “extended” mirror neuron system: Does it solve the development, correspondence, and control problems in mirroring? // *Behavioral and Brain Functions*. 2008. № 4. P. 47.
23. Ruyschaert L., Warreyn P., Wiersema J. et al. Exploring the role of neural mirroring in children with autism spectrum disorder // *Autism Res*. 2014. Vol. 7, № 2. P. 197–206.
24. Ewen J.B., Lakshmanan B.M., Pillai A.S. et al. Decreased Modulation of EEG Oscillations in High-Functioning Autism during a Motor Control Task // *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016. № 10. P. 198.
25. Якупова Л.П., Симашкова Н.В. Связь нарушений ЭЭГ с клиническими особенностями расстройств аутистического спектра // *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2016. Т. 3, № 2. С. 134–137.
26. Ibric V.L., Hudspeth W. QEEG and Roshi use in Autism post-toxic encephalopathy // A case study. Presented at the 11th Annual Winter Brain Conference. Palm Springs: CA, 2003.
27. Kouijzer M.E.J., de Moor J.M.H., Gerrits B.J.L. et al. Neurofeedback improves executive functioning in children with autism spectrum disorders // *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2009. Vol. 3, № 1. P. 145–162.
28. Swatzyna R.J., Tarnow J.D., Turner R.P. et al. Integration of EEG into psychiatric practice: A step toward precision medicine for autism spectrum disorder // *J. Clin. Neurophysiol*. 2017. Vol. 34, № 3. P. 230–235.
29. Siegel M., Donner T.H., Engel A.K. Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions // *Nat. Rev. Neurosci*. 2012. Vol. 13, № 2. P. 121–134.
30. Coben R., Myers T.E. The relative efficacy of connectivity guided and symptom based EEG biofeedback for Autistic disorders // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2009. Vol. 35, № 1. P. 13–23.
31. Walker J.E., Norman C.A., Weber R.K. Impact of qEEG-guided coherence training for patients with a mild closed head injury // *Journal of Neurotherapy*. 2002. Vol. 6, № 2. P. 31–43.
32. Courchesne E., Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: Local over-connectivity but long-distance disconnection // *Curr. Opin. Neurobiol*. 2005. Vol. 15, № 2. P. 225–230.
33. Yoo S.S., Fairney T., Chen N.K. et al. Brain-computer interface using fMRI: spatial navigation by thoughts // *NeuroReport*. 2004. Vol. 15, № 10. P. 1591–1595.
34. Kouijzer M.E.J., van Schie H.T., Gerrits B.J.L. et al. Is EEG-biofeedback an effective treatment in autism spectrum disorders? A randomized controlled trial // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2013. Vol. 38, № 1. P. 17–28.
35. Sokhadze E.M., El-Baz A.S., Tasman A. et al. Neuromodulation integrating rTMS and neurofeedback for the treatment of autism spectrum disorder: An exploratory study // *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2014. Vol. 39. P. 237–257.
36. Mihara M., Miyai I., Hattori N. et al. Neurofeedback Using Real-Time Near-Infrared Spectroscopy Enhances Motor Imagery Related Cortical Activation // *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7, № 3. e32234.
37. Weiskopf N. Real-time fMRI and its application to neurofeedback // *Neuroimage*. 2012. Vol. 62, № 2. P. 682–692.
38. Квашнева К.В., Илюхина В.А., Крыжановский Э.В. и др. Ближняя инфракрасная топография и спектроскопия в исследовании мозговой активности // *Биотехносфера*. 2013. Vol. 26, № 2. P. 34–38.
39. Limsila P., Toomim H., Kijvithee J. et al. Hemoencephalography (HEG): An additional treatment for autism. 2004. Retrieved August 7, 2006. [http://www.biocompresearch.org/Thai\\_autism\\_study.htm](http://www.biocompresearch.org/Thai_autism_study.htm).
40. Liu N., Cliffer S., Pradhan A.H. et al. Optical-imaging-based neurofeedback to enhance therapeutic intervention in adolescents with autism: methodology and initial data // *Neurophotonics*. 2017. Vol. 4, № 1. 011003.
41. Golarai G., Grill-Spector K., Reiss A.L. Autism and the development of face processing // *Clinical neuroscience research*. 2006. Vol. 6, № 3. P. 145–160.
42. Hosseini S.M., Pritchard-Berman M., Sosa N. et al. Task-based neurofeedback training: a novel approach toward training executive functions // *NeuroImage*. 2016. Vol. 134. P. 153–159.
43. Ramot M., Kimmich S., Gonzalez-Castillo J. et al. Direct modulation of aberrant brain network connectivity through real-time NeuroFeedback / N. Turk-Browne (ed.) // *eLife*. 2017. Vol. 6. e28974.

## References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013. 970 p.
2. Wang Y, Sokhadze E, El-Baz A, et al. Relative power of specific EEG bands and their ratios during neurofeedback training in children with autism spectrum disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016;9:723. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00723
3. Walker JE. Using QEEG-Guided Neurofeedback for Epilepsy Versus Standardized Protocols: Enhanced Effectiveness? *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 2009;35(1):29–30. DOI: 10.1007/s10484-009-9123-0
4. Neuper C, Scherer R, Wriessnegger S, et al. Motor imagery and action observation: Modulation of sensorimotor brain rhythms during mental control of a brain – computer interface. *Clinical Neurophysiology*. 2009;120(2):239–47. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.11.015
5. Coben R, Padolesky I. Assessment-Guided Neurofeedback for Autistic Spectrum Disorder. *Journal of Neurotherapy*. 2007;11(1):5–23. DOI: 10.1300/J184v11n01\_02
6. Coben R, Myers TE. The Relative Efficacy of Connectivity Guided and Symptom Based EEG Biofeedback for Autistic Disorders. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2009;35(1):13–23. DOI: 10.1007/s10484-009-9102-5
7. Pineda JA, Friedrich EVC, LaMarca K. Neurorehabilitation of social dysfunctions: a model-based neurofeedback approach for low and high-functioning autism. *Frontiers in Neuroengineering*. 2014;7:29–34. DOI: 10.3389/fneng.2014.00029
8. Serman MB, Macdonald LR, Stone RK. Biofeedback Training of the Sensorimotor Electroencephalogram Rhythm in Man: Effects on Epilepsy. *Epilepsia*. 1974;15(3):395–416. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1974.tb04016.x
9. Pavlov YuG. Efficacy of lecheniya zavisimostej metodom EEG-biouravleniya. *Nacional'nyj psihologicheskij zhurnal*. 2013;2(10):80–90. Russian. DOI: 10.11621/npj.2013.021
10. Soroko SI, Trubachjov VV. *Nejrofiziologicheskie i psihofiziologicheskie osnovy adaptivnogo biouravlenija*. SPb; 2010. 607 p. Russian.
11. Sichel AG, Fehmi LG, Goldstein DM. Positive Outcome with Neurofeedback Treatment in a Case of Mild Autism. *Journal of Neurotherapy*. 1995;1(1):60–4. DOI: 10.1300/J184v01n01\_08
12. Scolnick B. Effects of electroencephalogram biofeedback with Asperger's syndrome. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2005;28(2):159–63. PMID: 15900187
13. Jarusiewicz B. Efficacy of Neurofeedback for Children in the Autistic Spectrum: A Pilot Study. *Journal of Neurotherapy*. 2002;6(4):39–49. DOI: 10.1300/J184v06n04\_05

## References

14. Kouijzer MEJ, de Moor JMH, Gerrits BJL, et al. Long-term effects of neurofeedback treatment in autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2009;3(2):496–501. DOI: 10.1016/j.rasd.2008.10.003
15. Pineda JA, et al. Positive behavioral and electrophysiological changes following neurofeedback training in children with autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2008;2(3):557–81. DOI: 10.1016/j.rasd.2007.12.003
16. Friedrich E, Sivanathan A, Lim T, et al. An Effective Neurofeedback Intervention to Improve Social Interactions in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism DevDisord*. 2015;45:4084–100. DOI: 10.1007/s10803-015-2523-5
17. Bourgeron T. A synaptic trek to autism. *Curr Opin Neurobiol*. 2009;19(5):231–4. DOI: 10.1016/j.conb.2009.06.003
18. Billeci L, Sicca F, Maharatna K, et al. On the application of quantitative EEG for characterizing autistic brain: a systematic review. *Front Hum Neurosci*. 2013;7(7):442. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00442
19. Zivoder I, Martic-Biocina S, VodanovicKosic A, et al. Neurofeedback application in the treatment of autistic spectrum disorders (ASD). *Psychiatria Danubina*. 2015;27(1):391–4.
20. Oberman LM, McCleery JP, Hubbard EM, et al. Developmental changes in mu suppression to observed and executed actions in autism spectrum disorders. *SCAN*. 2013;8(3):300–4. PMID: 22302843, DOI: 10.1093/scan/nsr097
21. Pfurtscheller G, Neuper C, Krausz G. Functional dissociation of lower and upper frequency mu rhythms in relation to voluntary limb movement. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111(10):1873–9. DOI: 10.1016/S1388-2457(00)00428-4
22. Pineda JA. Sensorimotor cortex as a critical component of an “extended” mirror neuron system: Does it solve the development, correspondence, and control problems in mirroring? *Behavioral and Brain Functions*. 2008;4(4):47. DOI: 10.1186/1744-9081-4-47
23. Ruyschaert L, Warreyn P, Wiersema JR, et al. Exploring the role of neural mirroring in children with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2014;7(2):197–206. PMID: 24515797, DOI: 10.1002/aur.1339
24. Ewen JB, Lakshmanan BM, Pillai AS, et al. Decreased Modulation of EEG Oscillations in High-Functioning Autism during a Motor Control Task. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016;10(10):198. PMID: 27199719, DOI: 10.3389/fnhum.2016.00198
25. Jakupova LP, Simashkova NV. Svjaz' narushenij EEG s klinicheskimi osobennostjami rasstrojstv autisticheskogo spectra. *Vestnik soveta molodyh uchenyh i specialistov Cheljabinskoy oblasti*. 2016;3(2):134–7. Russian.
26. Ibric VL, Hudspeth W. QEEG and Roshii use in Autism post-toxic encephalopathy. A case study. Presented at the 11th Annual Winter Brain Conference. Palm Springs: CA, 2003.
27. Kouijzer MEJ, de Moor JMH, Gerrits BJL, et al. Neurofeedback improves executive functioning in children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2009;3(1):145–62. DOI: 10.1016/j.rasd.2008.05.001
28. Swatzyna RJ, Tarnow JD, Turner RP, et al. Integration of EEG into psychiatric practice: A step toward precision medicine for autism spectrum disorder. *J Clin Neurophysiol*. 2016;34(3):230–235. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000365
29. Siegel M, Donner TH, Engel AK. Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(2):121–34. DOI: 10.1038/nrn3137
30. Coben R, Myers TE. The relative efficacy of connectivity guided and symptom based EEG biofeedback for Autistic disorders. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2009;35(1):13–23. DOI: 10.1007/s10484-009-9102-5.
31. Walker JE, Norman CA, Weber RK. Impact of qEEG-guided coherence training for patients with a mild closed head injury. *Journal of Neurotherapy*. 2002;6(2):31–43. DOI: 10.1300/J184v06n02\_05
32. Courchesne E, Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: Local over-connectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol*. 2005;15(2):225–30. PMID: 15831407, DOI: 10.1016/j.conb.2005.03.001
33. Yoo SS, Fairney T, Chen NK, et al. Brain-computer interface using fMRI: spatial navigation by thoughts, *NeuroReport*. 2004;15(10):1591–5. DOI: 10.1097/01.wnr.0000133296.39160.fe
34. Kouijzer MEJ, van Schie HT, Gerrits BJL, et al. Is EEG-biofeedback an effective treatment in autism spectrum disorders? A randomized controlled trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2013;38(1):17–28. DOI: 10.1007/s10484-012-9204-3
35. Sokhadze EM, El-Baz AS, Tasman A, et al. Neuromodulation integrating rTMS and neurofeedback for the treatment of autism spectrum disorder: An exploratory study. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2014;39:237–57. DOI: 10.1007/s10484-014-9264-7
36. Mihara M, Miyai I, Hattori N, et al. Neurofeedback Using Real-Time Near-Infrared Spectroscopy Enhances Motor Imagery Related Cortical Activation. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32234. DOI: 10.1371/journal.pone.0032234.
37. Weiskopf N. 2012. Real-time fMRI and its application to neurofeedback. *Neuroimage*. 2012;62(2):682–92. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.009, PMID: 22019880
38. Kvashneva KV, Iljuhina VA, Kryzhanovskij JeV, et al. Blizhnjaja infrakrasnaja topografija i spektroskopija v issledovanii mozgovoj aktivnosti. *Biotehnosfera*. 2013;26(2):34–8. Russian.
39. Limsila P, Toomim H, Kijvithee J, et al. Hemoencephalography (HEG): An additional treatment for autism. 2004. Retrieved August 7, 2006. [http://www.biocompresearch.org/Thai\\_autism\\_study.htm](http://www.biocompresearch.org/Thai_autism_study.htm)
40. Liu N, Cliffer S, Pradhan AH, et al. Optical-imaging-based neurofeedback to enhance therapeutic intervention in adolescents with autism: methodology and initial data. *Neurophotonics*. 2017;4(1):011003. DOI: 10.1117/1.NPh.4.1.011003
41. Golarai G, Grill-Spector K, Reiss AL. Autism and the development of face processing. *Clinical neuroscience research*. 2006;6(3):145–60. DOI: 10.1016/j.cnr.2006.08.00
42. Hosseini SM, Pritchard-Berman M, Sosa N, et al. Task-based neurofeedback training: a novel approach toward training executive functions. *NeuroImage*. 2016;134:153–9.
43. Ramot M, Kimmich S, Gonzalez-Castillo J, et al. Direct modulation of aberrant brain network connectivity through real-time NeuroFeedback. *Turk-Browne N (ed.) eLife*. 2017;6:e28974. DOI: 10.7554/eLife.28974.