



Результаты индивидуальной повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции с альфа-частотой у детей с расстройствами аутистического спектра — ретроспективный обзор диаграмм

Ученна Эзединма^{1,2} · Петр Сверковски² · Шона Фьягесунд²

Принято: 9 октября 2022
г. © Автор(ы) 2022

Абстрактный

Цели и задачи: Индивидуальная альфа-частота (IAF) является биомаркером нейрофизиологического функционирования. Повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция под контролем IAF (α -rTMS) все чаще исследуется при различных неврологических состояниях. Однако данные об эффективности и безопасности α -rTMS у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) ограничены. **Материалы и методы:** IAF, шкала оценки детского аутизма (CARS), педиатрический опросник качества жизни 4.0 (PedsQLTM 4.0) и полуструктурированные интервью с пациентами, получившими 19 сеансов α -rTMS (4 недели), были объединены и проанализированы с использованием парных тестов студентов. -тестовый и описательный метод. **Полученные результаты:** Данные были получены от 28 пациентов (26 мужчин в возрасте 3–9 лет (среднее \pm SD возраст: 6.1 \pm 1,8 года)). Данные после α -rTMS показывают значительное улучшение IAF (9,4 Гц; $p \leq 0,025$) до 10 Гц. Опросы CARS и PedsQLTM 4.0 показывают, что симптомы РАС и качество жизни пациентов значительно улучшились. В частности, отчеты о полуструктурированных интервью предполагают улучшение проблем со сном — наиболее серьезное сопутствующее заболевание. Небольшие побочные эффекты, такие как гиперактивность, исчезли в течение двух часов после сеансов α -rTMS. **Заключение:** В этом исследовании представлены доказательства эффективности и безопасности α -rTMS в улучшении симптомов РАС, качества жизни и сопутствующих нарушений сна у детей. Тем не менее, эти результаты следует интерпретировать как предварительные до представления двойных слепых рандомизированных клинических испытаний.

Ключевые слова Расстройство аутистического спектра · Дети · Электроэнцефалограмма/электрокардиограмма · Повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция · Нейромодуляция

Введение

Расстройство аутистического спектра (РАС) является все более распространенным расстройством развития нервной системы, которым страдает около 1% детей во всем мире. ¹ В Австралии у 7,1% детей (0–14 лет) в 2018 г. был диагностирован РАС по сравнению с 6,0% в 2015 г., при этом распространенность среди мальчиков в четыре раза выше, чем среди девочек. ² Диагноз ставится на основании выраженного дефицита социальных и коммуникативных навыков, а также ограниченных и повторяющихся моделей поведения. ^{1,3,4} Эти симптомы могут проявляться и усугубляться сопутствующими заболеваниями, такими как судороги, нарушение сна.

проблемы, тревога и синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) у детей. ^{2,3,5–7} Такое сочетание симптомов РАС и сопутствующих заболеваний позволяет поставить диагноз РАС на разных уровнях и определить качество жизни. ^{8,9}

Несколько ранних вмешательств, основанных на фактических данных, направленных на улучшение симптомов РАС и сопутствующих заболеваний, были ограничены, неубедительны и связаны с эффектами плацебо. ^{1,3, 10} Возобновился интерес к применению неинвазивной стимуляции мозга, такой как повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS), для облегчения симптомов и сопутствующих заболеваний, связанных с РАС, из-за ее модулирующего влияния на кортикальную пластичность и торможение, абберрантную кору и длительный эффект в течение шести месяцев. ^{11–15} Однако неоднородное проявление РАС, такое как вариабельность возраста, тяжесть симптомов РАС и сопутствующие заболевания, среди прочего, ограничивает надежную оценку эффективности и безопасности rTMS и ее внедрение в клиническую практику. ^{11,12}

Ученна Эзединма
Ученна.Эзединма@research.usc.edu.au

¹ Центр лечения головного мозга, 19-31 Dickson Road, Морейфилд, Квинсленд, Австралия

² Университет Солнечного Берега, Сиппи-Даунс, Австралия

Следовательно, растет консенсус в отношении необходимости индивидуализации протоколов рТМС для определения гетерогенной природы презентаций РАС [12]. Недавние исследования посвящены изучению использования электроэнцефалограммы/электрокардиограммы (ЭЭГ/ЭКГ) для индивидуализации протоколов rTMS из-за ее корреляции с нейрофизиологическим функционированием пациента [11, 16–20]. Например, исследования ЭЭГ/ЭКГ показывают, что индивидуальная альфа-частота (IAF) в лобных, центральных, височных и затылочных областях у детей с РАС задерживается или является некогерентной по сравнению с типично развивающимися детьми того же возраста [14, 21, 22]. рТМС под контролем IAF (α-rTMS) является многообещающим методом, но доказательства его эффективности и безопасности у детей с РАС ограничены [11, 23].

Методы

Руководствуясь девятью шагами Гиринга для проведения ретроспективного обзора карт, мы рассмотрели клинические данные детей с РАС, которые прошли 19 сеансов α-rTMS в период с ноября 2018 года по август 2022 года в двух центрах лечения головного мозга в Квинсленде, Австралия [24]. Клинические данные включают IAF пациента, шкалу оценки детского аутизма (CARS) [25], Детская инвентаризация качества жизни 4.0 (PedsQL 4.0) [8] и полуструктурированные интервью до и после 19 сеансов α-rTMS (четыре недели) [26]. CARS и PedsQLTM 4.0 самостоятельно вводились лицами, осуществляющими уход за пациентом, чтобы свести к минимуму потенциальную погрешность ответа [1, 27], в то время как наблюдения за симптомами РАС, сопутствующими заболеваниями и любыми побочными эффектами были получены от основных опекунов в полуструктурированных интервью до и после α-rTMS. Учитывая преимущества α-rTMS, мы включили данные о пациентах всех возрастов, полов, категорий РАС и сопутствующих заболеваний, но исключили сопутствующие диагнозы нейрокогнитивных и/или врожденных состояний, таких как интеллектуальное расстройство, синдром Дауна, ломкая X-хромосома, синдром Клайнфельтера, синдром Энглмана и синдром Прада-синдром Уиллиса [12]. Основные опекуны предоставили информированное письменное согласие и знали, что использование α-rTMS при РАС не по прямому назначению.

После ЭЭГ/ЭКГ, проведенной с помощью программного обеспечения TruScan (Deumed Diagnostic, sro, Чешская Республика), определяли IAF (частоту стимуляции) и места стимуляции пациента с использованием методологии, описанной Taghva et al. [26]. Вкратце, временные ряды ЭЭГ/ЭКГ были преобразованы в частотную область с использованием быстрого преобразования Фурье (БПФ). Стимулирующую частоту определяли путем определения частоты доминирующего пика с наибольшей мощностью в диапазоне 8–13 Гц и умножения ее на более высокую частоту гармоника (с 5-й по 10-ю) ЭКГ, ближайшую к частоте доминирующего пика. Места стимуляции определяли, идентифицируя область мозга с

самые высокие абберрантные корковые процессы по сравнению с нормативной базой данных с одинаковыми параметрами и измеренными по системе 10–20 [23, 26]. α-rTMS представляла собой 5-секундную последовательность стимуляции с импульсами, подаваемыми с рассчитанной IAF с 28-секундными интервалами между 32 последовательностями на участок коры с использованием катушки-бабочки MCF-B65 и стимулятора Magpro R30 TMS (Magventure Inc, Дания) [2, 23, 26]. Моторный порог покоя определяли, помещая центр катушки на моторную кору пациента и постепенно увеличивая мощность аппарата ТМС на 5% до тех пор, пока не наблюдалось видимое подергивание мышц контралатеральных пальцев в двух из трех испытания [28]. Выходная интенсивность α-rTMS вводилась на уровне 80% от моторного порога покоя, чтобы минимизировать потенциальные побочные эффекты [26, 29]. Каждый сеанс α-rTMS проводился в будние дни и длился примерно 40 минут в день, при этом пациентам разрешалось раскрашивать произведения искусства или перекусывать между сеансами стимуляции, чтобы обеспечить соблюдение режима.

Это исследование получило этическое одобрение Университета Южного Квинсленда, Австралия, с регистрационным номером H21REA177.

Статистический анализ

Данные IAF, CARS и PedsQLTM 4.0 пациента были агрегированы и проанализированы с использованием парного t-критерия Стьюдента с доверительными интервалами 95% и величиной эффекта Коэна D (ES) для статистической значимости. Было проведено описательное представление данных полуструктурированных интервью. Поскольку все пациенты получают одинаковые сеансы α-rTMS и в разное время, любые последовательные и значительные изменения после статистического анализа обусловлены α-rTMS, а не случайностью [24, 30].

Полученные результаты

Клинические данные 28 пациентов (26 мужчин) в возрасте 3–9 лет (в среднем 6,1 года) ± 1,8 были получены. У десяти и восемнадцати пациентов был диагностирован РАС 2-й и 3-й степени соответственно в возрасте от 1,5 до 7 лет (в среднем 3,2 года) ± 1,5. Сопутствующие заболевания, о которых часто сообщают лица, ухаживающие за пациентом, включают проблемы со сном (n = 17), тревогу (n = 3), СДВГ (n = 2) и судороги (n = 1). В анамнезе пациента указано, что он принимал такие лекарства, как мелатонин (n = 6), поливитамины и добавки, такие как цинк, витамины В и D, железо, магний (n = 7), метилфенидат (n = 3), рисперидон (n = 1), натуропат/традиционная медицина (n = 2), протокол Nemetechek (n = 1), клонидин (n = 1) и каннабидиол (n = 1), в то время как альтернативные вмешательства, к которым обращались, включали речь (n = 10), профессиональные (n = 12), когнитивно-поведенческая (n = 1) и звуковая (n = 1) терапия, услуги психолога (n = 3) и

прикладной поведенческий анализ ($n = 1$). Шесть пациентов не сообщили об использовании или доступе к лекарствам и альтернативным фармакологическим препаратам (табл.1).

IAF до α -rTMS составлял $9,1 \text{ Гц} \pm 0,6$. После введения 19 α -rTMS в срединную сагиттальную плоскость префронтальной доли (FPz) и/или срединной теменной области (Pz) корковых участков (FPz/Pz ($n = 27$) и (FPz ($n = 4$)), значительный сдвиг среднего значения IAF после α -rTMS до $9,4 \text{ Гц} \pm 0,6$ *ср-значение* $\leq 0,025$ и небольшой размер эффекта 0,4 (табл.1: Цифры1 и2).

Стол2 показывает, что средний балл CARS до лечения был выше ($> 2,5$ балла) в таких областях, как отношение к людям (2,61), имитация (2,52), эмоциональная реакция (2,75), использование объекта (2,54), слушание (2,55), страх или нервозность (2,57), вербальное общение (3,07), устойчивость интеллекта (2,59) и общее впечатление (3,14). После лечения эмоциональная реакция ($\text{стр.} \leq 0,05$, $ES:0,3$), использование объекта ($p \leq 0,05$, $ES:0,3$), страх или нервозность ($p \leq 0,03$, $ES:0,3$), уровень согласованности интеллектуального ответа ($p \leq 0,02$, $ES:0,4$) и общее впечатление ($p \leq 0,04$, $ES:0,3$) домены были статистически значимыми с размером эффекта от малого до среднего (ES). Суммарный балл по шкале CARS до и после лечения составил $38,2 \pm 0,3$ и $36,6 \pm 0,3$ соответственно (табл.2: Инжир.3).

Стол3 показывает, что средний балл физических, эмоциональных, социальных и школьных функций в опросе PedsQLTM 4.0 до лечения составляет 13,32, 9,54, 14,61 и 11,18 соответственно. Однако анализ данных после лечения показывает статистическую значимость и размер эффекта (ES) от малого до среднего в пределах эмоционального ($p \leq 0,007$, $ES:0,4$), социальный ($p \leq 0,005$, $ES:0,6$) и школа ($p \leq 0,01$, $ES:0,4$). Общий балл PedsQLTM 4.0 до и после лечения составил 48,6 и 41,4 соответственно (табл.3: Инжир.4).

Описательное представление результатов полуструктурированных интервью с основным опекуном пациента выявило следующие общие улучшения, такие как социальные навыки - зрительный контакт; поведенческая реакция - снижение агрессии, тревоги, фобий и эмоциональной дисрегуляции; вербальная коммуникация - повышенная вокализация/бубнение/бормотание или более сформулированные предложения; когнитивные навыки - повышенное пространственное восприятие, концентрация, принятие решений и тактильные навыки; и общее самочувствие - улучшение сна, разнообразие питания и физическая активность. Не было сообщений о традиционных побочных эффектах α -rTMS, таких как головные боли и дискомфорт в месте стимуляции. Однако были зарегистрированы гиперактивность/истерика/плач/крик и редкий случай гиперсаливации и скручивания языка, которые исчезли в течение 2 часов после лечения.1).

Обсуждения

Известно, что высокочастотная rTMS (> 5 Гц) потенцирует снижение пластичности коры и торможение, характерное для детей с PAC.11,12,31]. При введении α -rTMS ≥ 9 Гц у всех пациентов (средний возраст: 6 лет), значительный сдвиг IAF в сторону 9,4 Гц указывает на потенцирование aberrантных корковых процессов в сторону частоты, сравнимой с типично развивающимися детьми того же возраста.21,22]. Более того, такая потенциация до 10 Гц коррелирует с улучшением нейрофизиологического функционирования пациента.11, 16–22]. Например, данные опроса CARS показывают значительное снижение степени выраженности симптомов PAC с тяжелой ($> 36,5$) до легкой и умеренной (30–36,5), в то время как данные PedsQLTM 4.0 предполагают значительное улучшение качества жизни детей. пациенты [8,25].

Результаты опроса CARS и PedsQLTM 4.0 подтверждаются частыми отчетами полуструктурированных интервью об улучшении зрительного контакта, разнообразии питания, осведомленности об окружающей среде и сопутствующих проблемах со сном.3,5–7, 32–34]. В частности, сообщение об улучшении нарушений сна является новым и важным результатом, учитывая корреляцию между распространенностью сопутствующих нарушений сна и диагнозом тяжелого PAC (уровень 3) у большинства пациентов.3,5,9]. Это открытие также подтверждает наличие двунаправленной связи между симптомами PAC и сопутствующими нарушениями сна после α -rTMS.15,19]. Среди пациентов, ранее не получавших медикаментозное и альтернативное вмешательство ($n = 6$, 21%), а также с неэффективностью часто используемого мелатонина среди пациентов, получавших лекарства, α -rTMS может быть потенциальным альтернативным вмешательством первой линии при сопутствующем нарушении сна при PAC.1, 3,10,35].

Выявленные aberrантные участки коры (FPz/Pz и Pz) соответствуют результатам предыдущих исследований.11,12]. Ценность ЭЭГ/ЭКГ в выявлении aberrантной коры головного мозга является важным фактором для индивидуализации протокола лечения и обеспечения эффекта α -rTMS у пациентов с гетерогенными характеристиками.12,20,26]. Учитывая, что сайты FPz и Pz лежат в основе эмоционального торможения, модуляции эмоциональных (чувствительность) и поведенческих реакций, мотивации/внимания и рабочей памяти, а также интеграции соматосенсорной информации с задним зрительным восприятием, соответственно, потенцирование этих областей коры может способствовать улучшению симптома PAC, поскольку очевидно по данным IAF после α -rTMS [12,14, 23]. Однако, основываясь на принципах пластичности коры и общих нейропатологиях, другие дистальные или подкорковые участки, которые опосредуют нейрофизиологические функции, такие как сон, могут быть модулированы и, таким образом, подчеркивают влияние α -rTMS на проблемы со сном.15,19,29,31,36].

Эффекты α -rTMS могут быть подтверждены преимуществами ранней диагностики PAC (средний возраст 3 года), доступом к α -rTMS (средний возраст 6 лет) и влиянием пола на нервную систему.

Таблица 1 Сводка данных о лечении пациента

Пол пациентов	Возраст (лет)	Диагноз РАС			Уровень сопутствующих заболеваний	Лекарства	Альтернатива вмешательство	Отчетные результаты до Т после стимуляции			
		возраст (лет)	возраст (лет)	возраст (лет)				(Гц)	Т (Гц)	ула-ция сайт	
1	М	3	1,5	3	СТ	-	АВА	9	9,2	пз ФПС	Улучшенный зрительный контакт, независимость, пространственная осознанность, сон, вокализация, физическая активность и настроение
2	М	3	1,5	3	СТ	Мелатонин	МЕСТО	9,5	9,8	пз ФПС	Улучшился сон, речь артикуляция и выражение, имитация, физическая активность, уверенность, зрительный контакт, пространственное восприятие, познание и невербальное общение.
3	М	3	3	2	-	Железо и витамин В	-	8,7	9,1	пз ФПС	Случай гиперсаливации и «скручивания языка». Улучшение тревожности, пространственного восприятия, слуха навыки и вокализация-ция. Ноль переходит в зрительный контакт.
4	М	3	2	3	СТ	Мелатонин	СП, ОТ и психология	8,2	8,9	пз ФПС	Улучшение вокализации, невербальное общение-пространственное мышление, тактильные навыки, социальные навыки, сон, зрительный контакт, тревога, поведение (агрессия)
5	М	4	2	2	СТ	-	-	8,7	8,4	пз ФПС	Улучшение вокализации, физическая активность, глаза контакт, социальные навыки, сон, концентрация и тревога. Ноль изменений в коммуникативных навыках.
6	М	5	2	3	-	-	-	9,3	9,3	пз ФПС	Улучшение познания, социальные навыки, вокализация, тактильные навыки, зрительный контакт и тревожность. Нулевые изменения в разнообразии рациона и артикуляция речи.
7	Ф	5	3	3	-	-	-	9,3	9,3	пз ФПС	Улучшение слуха, почерк, пространственное мышление. Больше истерик и криков (сенсорные перегрузка).
8	М	5	3	3	СТ	Мелатонин	КПТ и ОТ	10,1	10,2	пз ФПС	Повышение любознательности и концентрация, пространственное осведомленность и соц. навыки. Nil переходит в сон и речь.
9	М	5	3	3	-	Натуропат	СП, ОТ и психология	9,3	9,3	пз ФПС	Улучшение эмоциональной регуляции, зрительного контакта, социальных навыков, пространственного восприятия и вокализации.
10	М	5	3	3	СТ	витамин В	Краниосакральный стимуляция	9,2	9,1	кадров в секунду	Более эмоциональна (плачет без причины)

схемы среди мужчин [2,4,37,38]. У всех пациентов, получивших примерно 20 сеансов α-гTMS, улучшилось

Симптомы РАС и сопутствующие нарушения сна могут длиться дольше шести месяцев, выявленных в гTMS.13]. Несмотря на

Таблица 1(продолжение)

Пол	пациентов	Возраст (лет)	Диагноз РАС		Сопутствующие заболевания	Лекарства	Альтернатива вмешательства	Отчетные результаты до Т		после стимуляции ула- ция сайт	
			заболевание	уровень возраст (лет)				(Гц)	Т (Гц)		
11	М	6	4	3	Захват	Масло печени трески, цинк, витамин D, железо	-	9,1	10,4	ПЗ ФПС	Улучшение беспокойства, социальные навыки, физическая активность, вокализация, имитация, поведение и концентрация.
12	Ф	6	2,5	3	СТ	-	-	8,8	9,1	пз ФПС	Улучшился сон, настроение, вокализация и физическая активность. Ноль изменений в интенсивности эмоций и вспышек гнева.
13	М	6	6	2	СТ	Натуропат	-	8	10,4	пз ФПС	Улучшенное принятие решений и настроение. Повышенный крик (из-за большего осознания или сенсорного перегрузка)
14	М	6	3	2	СТ, СДВГ	метилфенидат, рisperидон, клонидин, мелатонин	-	8,7	9,1	пз ФПС	Улучшение тревожности, вербальной коммуникации, эмоционально-регуляция, фобия и социальные навыки
15	М	6	3,5	2	-	-	МЕСТО	9,8	10,3	пз ФПС	Улучшение речи, эмоциональная регуляция (гнев), тревога и поведение.
16	М	6	3	3	СТ	Мелатонин	Немечек протокол	9	8,8	пз ФПС	Улучшение настроения, концентрирование, вербальное и невербальное выражение, сон и разнообразное питание. Нулевые изменения физической активности.
17	М	7	1	3	СТ, тревога	Мелатонин, КБД, поливитамины	-	8,5	8,2	пз ФПС	Улучшенные социальные навыки, познание, самовыражение, настроение и разнообразие диеты.
18	М	7	4	3	СТ, тревога	-	МЕСТО	10,4	9,8	пз ФПС	Улучшение беспокойства, повторяющегося поведения и навыков слушания.
19	М	7	6	2	СТ	-	-	9,1	9	пз ФПС	Улучшение сна, диета разнообразие, тревога, фобия. Отсутствуют изменения в эмоциональную дисрегуляцию.
20	М	7	4	3	СТ	Метилфенидат	-	8,7	9,5	пз ФПС	Улучшение социальных навыков, поведения (агрессия и нервный срыв), сон и вокализация.
21	М	7,5	2	3	-	Цинк, Магний	-	9,3	9,3	кадров в секунду	Улучшенный зрительный контакт, вокализация, настроение, сон, слуховая реакция, пространственное восприятие и эмоциональная регуляция.
22	М	8	2,5	3	-	-	ОТ	10,3	10,3	пз ФПС	Улучшение беспокойства, фобий, концентрации внимания, слуха, реагирование и вербальное общение.
23	М	8	4	2	-	-	МЕСТО	9,1	9,6	пз ФПС	Улучшился сон, эмоциональное регулирование и концентрация.
24	М	8	7	1	СТ, тревога	-	СП, ОТ и психология	8,7	8,7	пз ФПС	Улучшение социальных навыков, эмоциональная дисрегуляция, концентрация и поведение (агрессия).

Таблица 1(продолжение)

Пол пациентов	Возраст (лет)	Диагноз заболевания	РАС	Сопутствующие нарушения	Лекарства	Альтернатива вмешательство	Отчетные результаты до Т		после стимуляции
							(Гц)	Т (Гц)	
25	М	9	2	3	СТ	-	СП, ОТ и ЗВУК	9,2 8,8 кадров в секунду	Улучшение пространственного восприятия, концентрации, социальных навыков, зрительного контакта, слухового восприятия, физического активность, поведение.
26	М	9	5	3	СТ	-	-	9,5 9,7 пз	Улучшение познания, зрительный контакт и особое внимание. Нет изменений во сне и в вербальном общении.
27	М	8	4	3	СДВГ	-	МЕСТО	10 9,9 пз	Улучшение настроения, глаз контакт, словесное общение и тревожность. Нулевые изменения физической активности.
28	М	9	1,5	2	-	Метилфенидат	МЕСТО	9 9	Рz Frz Улучшенная связь состояние, настроение и поведение. Nil изменяется на реакцию прослушивания.

Ключ: Нет в списке (-); Прикладной поведенческий анализ (АВА), синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), каннабидиол (CBD); Когнитивно-поведенческая терапия (CBT), трудотерапия (ОТ), посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), проблемы со сном (ST) и логопедия (SP): до лечения (pre-T); после лечения (post-T)

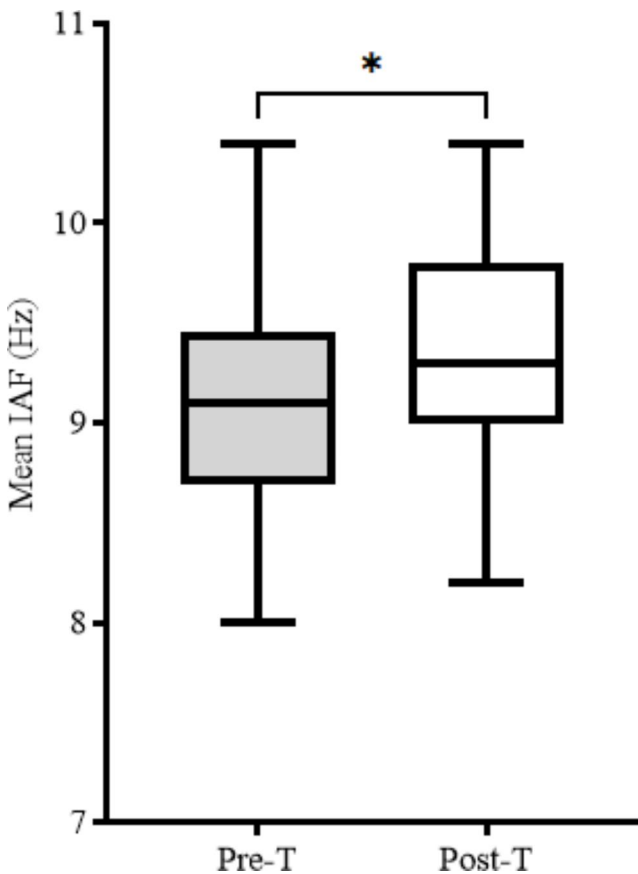


рисунок 1 Средние данные IAF. Pre-T: до лечения, Post-T: после лечения, (*) - р-значения $\leq 0,05$

длительный сеанс и высокочастотная стимуляция α -rTMS на потенциально множественных областях мозга, отсутствие побочных эффектов предполагает его безопасность для детей (3-9 лет) с РАС, даже при наличии судорог в анамнезе или сопутствующего приема лекарств, таких как метилфенидат [6,39]. Однако из-за дефицита общения у большинства пациентов традиционные побочные эффекты, такие как головные боли, которые исчезли в течение двух часов, могли быть описаны как гиперактивность/истерика/плач/крик.

Ограничения

Из-за присущих ретроспективным исследованиям ограничений [24], существует необходимость в будущих проспективных исследованиях для полной оценки эффектов и безопасности α -rTMS у детей с РАС. Конкретные ограничения этого исследования включают небольшой размер выборки, отсутствие объективных показателей для улучшения проблем со сном [15], влияние одновременных вмешательств, таких как логопедия и трудотерапия, а также метилфенидат и мелатонин, на IAF пациента [40] и клинические исходы [41-43] и последующее исследование. Будущие исследования могут также измерить качество жизни лиц, ухаживающих за пациентами, после α -rTMS [5].

Рис. 2 Образец представления ЭЭГ/ЭКГ пациента. Аберрантный корковый процесс (затухающий пик в альфа-диапазоне в лобной области) был идентифицирован только при стимуляции FPz.

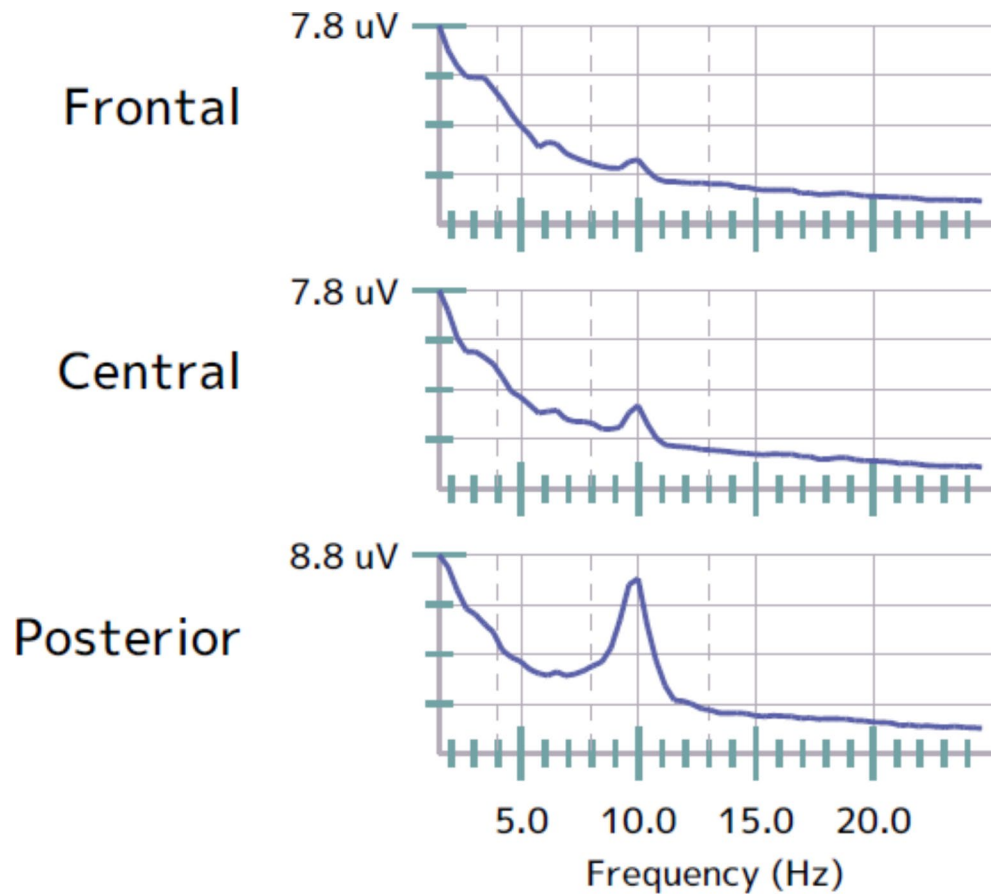


Таблица 2 Резюме анализа CARS

АВТОМОБИЛЬНЫЙ домен	Среднее значение до лечения + стандартное отклонение	Среднее значение после лечения + стандартное отклонение	<i>P</i> -значение	Размер эффекта
Отношение к людям	2,6 + 0,6	2,5 + 0,5	0,1	0,1
Имитация	2,5 + 0,9	2,5 + 0,7	0,5	0
Эмоциональный ответ	2,8 + 0,8	2,5 + 0,8	0,05	0,2
Использование тела	2,3 + 0,9	2,3 + 0,8	0,5	0
Использование объекта	2,5 + 1	2,3 + 0,9	0,05	0,2
Адаптация к изменениям	2,4 + 0,8	2,3 + 0,9	0,2	0,1
Визуальный ответ	2,3 + 0,9	2,3 + 0,7	0,3	0,06
Реакция на прослушивание	2,6 + 0,7	2,5 + 0,7	0,2	0,09
Вкус, обоняние и реакция на прикосновение и использование	2,3 + 0,7	2,4 + 0,9	0,4	-0,02
использование Страх или нервозность	2,6 + 1,0	2,3 + 0,9	0,03	0,3
Вербальная коммуникация	3,07 + 0,8	3,1 + 0,8	0,3	-0,04
Невербальное общение	2,2 + 0,8	2,3 + 0,7	0,2	-0,01
Уровень активности	2,3 + 1,0	2,1 + 0,9	0,06	0,2
Уровень и постоянство интеллектуального ответа	2,6 + 0,8	2,3 + 0,9	0,02	0,3
Общие впечатления	3,1 + 0,6	2,9 + 0,7	0,04	0,2
Общий балл CARS	38,2 + 0,3	36,6 + 0,3		

Резюме

Расстройство аутистического спектра (РАС) — это нарушение развития нервной системы со значительными сопутствующими заболеваниями, такими как проблемы со сном, особенно у детей. Использование повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) в качестве альтернативы

лечение РАС у детей является многообещающим, но ограничено гетерогенным характером проявления РАС, что подрывает эффективность стандартного протокола лечения. Данные исследований электроэнцефалограммы (ЭЭГ), такие как индивидуальная альфа-частота (IAF), все чаще исследуются в качестве биомаркера для индивидуализации лечения рТМС. Эффективность

Рис. 3 Средняя оценка доменов CARS. Отношение к людям (I), Подражание (II), Эмоциональная реакция (III), Использование тела (IV), Использование объекта (V), Адаптация к изменениям VI), Зрительная реакция (VII), Слушающая реакция (VIII), Вкус/ реакция и использование обоняния/осязания (IX), страх или нервозность (X), вербальная коммуникация (XI), невербальная коммуникация (XII), уровень активности (XIII), уровень согласованности интеллектуальной реакции (XIV), общее впечатление (XV), Pre-T: до лечения, Post-T: после лечения, (*): р-значения≤0,05

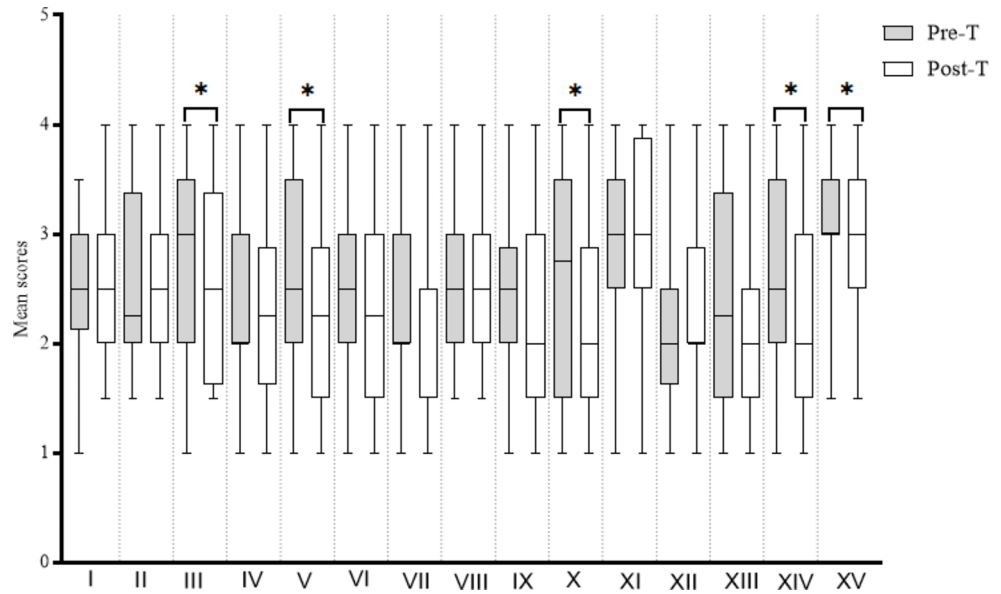


Таблица 3 Сводка анализа PedsQLTM 4.0

Подкласс PedsQLTM 4.0	Предварительно уход	Почта- уход	<i>П</i> ценить	Эффект размер
	Среднее + стандартное отклонение		Стандартное отклонение	
Физическое функционирование	13,3 + 8,2	12,8 + 7,8	0,3	0,06
Эмоциональное функционирование	9,5 + 5,4	7,5 + 4,8	0,007	0,4
Социальное функционирование	14,6 + 3,4	11,9 + 4,9	0,005	0,6
Функционирование школы	11,2 + 5,4	9,1 + 5,4	0,01	0,4
Общий балл PedsQLTM 4.0:	48,6 + 2,3	41,4 + 2,5		

метод. Данные получены от 28 пациентов (26 мужчин в возрасте 3–9 лет (среднее±SD возраст: 6.1±1,8 года)) показали значительное улучшение IAF (9,4 Гц; $p \leq 0,025$) в сторону 10 Гц. Субдомен CARS выявил значительное улучшение эмоциональной реакции, использования объектов, страха или нервозности, уровня согласованности интеллектуальной реакции и общего впечатления.

Качество жизни пациентов значительно улучшилось по всем подклассам, кроме физического функционирования. В частности, отчеты о полуструктурированных интервью предполагают улучшение проблем со сном — наиболее серьезное сопутствующее заболевание. Небольшие побочные эффекты, такие как гиперактивность, исчезли в течение двух часов после сеансов α -TMS.

В заключение, это исследование представляет доказательства эффективности и безопасности α -TMS в улучшении симптомов PAC, качества жизни и сопутствующих нарушений сна у детей. Тем не менее, эти результаты следует интерпретировать как предварительные до представления двойных слепых рандомизированных клинических испытаний.

Благодарности Автор признает вклад Ассо. Проф. Флорин Опреску, доктор медицинских наук, Александр Ринг и прил. Проф. Эван Джонс, доктор медицинских наук, при рассмотрении и редактировании этой рукописи.

Финансирование Финансирование открытого доступа разрешено и организовано CAUL и его организациями-членами

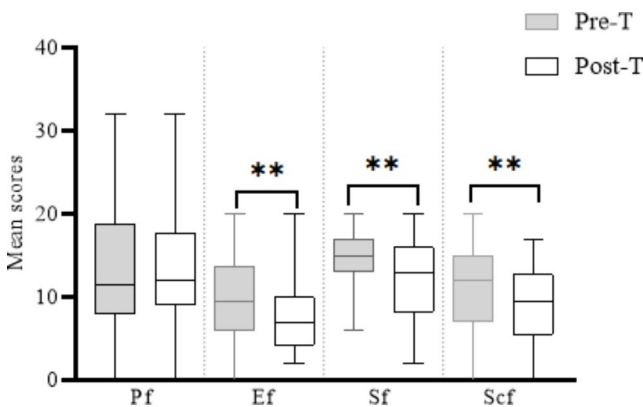


Рис. 4 Средний балл по субшкалам PedsQLTM 4.0. PF: физическая функция, EF: эмоциональная функция, SF: социальная функция, ScF: школьная функция, Pre-T: до лечения, Post-T: после лечения, (*): р-значения≤0,05

а безопасность повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции (α -TMS) под контролем IAF не была продемонстрирована у детей с расстройствами аутистического спектра (PAC).

В этом исследовании рассматривались IAF, шкала оценки детского аутизма (CARS), педиатрический опросник качества жизни 4.0 (PedsQLTM 4.0) и полуструктурированные данные интервью с пациентами, получившими 19 сеансов α -TMS (4 недели), которые были объединены и проанализированы с использованием парных исследований студентов. t-тест и описательный

Декларации

Конфликт интересов УЭ заявляет, что является оплачиваемым сотрудником Центра лечения головного мозга в Австралии, но не получал прямого финансирования для исследования. Другие авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Открытый доступ Эта статья находится под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International License, которая разрешает использование, совместное использование, адаптацию, распространение и воспроизведение на любом носителе или в любом формате при условии, что вы укажете первоначальных авторов и источник, а также ссылку на лицензию Creative Commons и указать

если были внесены изменения. Изображения или другие сторонние материалы в этой статье включены в лицензию Creative Commons на статью, если иное не указано в кредитной строке материала. Если материал не включен в лицензию Creative Commons статьи, а ваше предполагаемое использование не разрешено законом или выходит за рамки разрешенного использования, вам необходимо получить разрешение непосредственно от правообладателя. Чтобы просмотреть копию этой лицензии, посетите <http://creativecommons.com/org/лицензии/no/4.0/>.

Рекомендации

- Howes OD et al (2018) Расстройство аутистического спектра: согласованные рекомендации по оценке, лечению и исследованиям Британской ассоциации психофармакологии. *Ж Психиатрия* 32 (1): 3–29
- Австралийское бюро статистики. Инвалидность, старение и лица, осуществляющие уход, Австралия: сводка результатов (2019 г.), 24 октября; Доступна с: <https://www.abs.gov.au/statistics/health/disability/disability-ageing-and-carers-australia-summary-findings/last-release#cite-window>
- Рана М., Котхаре С., ДеБассио В. (2021) Оценка и лечение нарушений сна у детей и подростков с расстройством аутистического спектра: обзор. *Ж Спн Аскад Детская подростковая психиатрия* 30 (1): 25–35
- Супекар К. и др. (2022 г.) *Глубокое обучение выявляет устойчивые гендерные различия в функциональной организации мозга и их необратимую связь с клиническими симптомами аутизма.* Британский журнал психиатрии, стр. 1–8.
- Пападопулос Н. и др. (2019) Звуки сна при расстройствах аутистического спектра (РАС): протокол исследования для рандомизированного контролируемого исследования эффективности адаптированного краткого поведенческого вмешательства во сне при РАС. *ВМЖ Открытый* 9 (11): e029767
- Фрай Р.Е., Шринивасула С., Адамс Дж.Б. (2011) *Традиционные и нетрадиционные методы лечения расстройств аутистического спектра с припадками: Он-лайн опрос.* ВМС Педиатрия, **11**
- Wang Y et al (2020) Влияние нарушений сна на поведенческие проблемы у детей дошкольного возраста с расстройствами аутистического спектра. *Фронтальная психиатрия* 11:559694
- Kose S et al (2013) Качество жизни детей с расстройствами аутистического спектра, связанное со здоровьем: клинические и демографические факторы в Турции. *Res Расстройства спектра аутизма* 7 (2): 213–220
- Зейдан Дж. и др. (2022 г.) *Глобальная распространенность аутизма: обновление систематического обзора.* Исследования аутизма,
- Тернер М. (2020) Роль лекарств в лечении аутизма. *Aust Prescr* 43 (6): 185–190
- Khaleghi A et al (2020) Влияние неинвазивной нейростимуляции на расстройство аутистического спектра: систематический обзор. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 18 (4): 527–552
- Коул Э.Дж. и др. (2019) *Потенциал повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции при расстройствах аутистического спектра: консенсусное заявление*
- Гомес Л. и др. (2017) *Неинвазивная стимуляция мозга у детей с расстройствами аутистического спектра: исследование краткосрочных результатов.* Behav Sci (Базель), **7**(3)
- Kang JN et al (2019) Влияние повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции на детей с низкофункциональным аутизмом. *CNS Neurosci Ther* 25 (11): 1254–1261
- Gao L et al (2021) Сенсорная аномалия, частично опосредованная эффективностью повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции при лечении сопутствующего расстройства сна у детей с расстройствами аутистического спектра. *Фронтальная психиатрия* 12:820598
- Kozel FA et al (2019) Повторяющаяся ТМС с частотой один герц против десяти герц для лечения посттравматического стрессового расстройства: рандомизированное клиническое исследование. *Психиатрия Рез.* 273: 153–162
- Roelofs CL et al (2021) Индивидуальная близость альфа-частот, связанная с повторяющимся результатом транскраниальной магнитной стимуляции: независимое исследование репликации, проведенное консорциумом ICON-DB. *Клин Нейрофизиол* 132 (2): 643–649
- Corlier J et al (2019) Взаимосвязь между индивидуальной частотой альфа-пика и клиническим исходом при лечении большого депрессивного расстройства (БДР) повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляцией (рТМС). *Мозговой стимул* 12 (6): 1572–1578
- Lefaucheur JP et al (2014) Основные данные на фактических данных рекомендации по терапевтическому использованию повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS). *Клин Нейрофизиол* 125 (11): 2150–2206
- Сара Т. и др. (2019) Клиническая полезность и перспективы ТМС-ЭЭГ. *Клин Нейрофизиол* 130 (5): 802–844
- Scheffler AW et al (2019) Обобщенная функциональная линейная модель с привязкой к региону с поправкой на ковариацию для данных ЭЭГ. *Статистическая медицина* 38 (30): 5587–5602
- Schwartz S et al (2017) Паттерны когерентности электроэнцефалограммы при аутизме: обновленный обзор. *Педиатр Нейрол* 67: 7–22
- Nerwig U, Satrapi P, Schönfeldt-Lecuna C (2003) Использование международной системы 10–20 ЭЭГ для позиционирования транскраниальной магнитной стимуляции. *Мозг Топогр* 16(2):95–99
- Gearing RE et al (2006) Методология проведения ретроспективных обзорных исследований в области детской и подростковой психиатрии. *Ж Спн Аскад Детская подростковая психиатрия* 15 (3): 126
- Kumar BA et al (2017) Региональный церебральный метаболизм глюкозы и его связь с фенотипом и когнитивным функционированием у пациентов с аутизмом. *Indian J Psychol Med* 39 (3): 262–270
- Taghva A et al (2015) Магнитно-резонансная терапия улучшает клинический фенотип и мощность альфа-канала ЭЭГ при посттравматическом стрессовом расстройстве. *Травма Пн* 20 (4): e27360
- Podsakoff PM et al (2003) Общие ошибки метода в поведенческих исследованиях: критический обзор литературы и рекомендуемые меры. *Ж Appl Psychol* 88 (5): 879–903
- Сохадзе Э.М. и др. (2012) *Префронтальная нейромодуляция с использованием рТМС улучшает функцию мониторинга и коррекции ошибок при аутизме*
- Зевди Э. и др. (2020) *Безопасность и переносимость транскраниальной магнитной стимуляции и стимуляции постоянным током у детей: проспективные данные из одного центра по результатам 3,5 миллионов стимуляций* Стимуляция мозга, **13** (3): с. 565–575
- Никлс Дж. (2015) *Куда движутся испытания N-из-1? Основное руководство по испытаниям N-of-1 в области здравоохранения.* Спрингер, стр. 233–241.
- Бабилони А.Х. и др. (2020) *Влияние неинвазивной стимуляции мозга на нарушения сна при различных неврологических и нейропсихиатрических состояниях: систематический обзор.* Обзоры медицины сна, : р.101381
- Naima C et al (2022) Влияние экспериментального ограничения сна на потребление энергии, расход энергии и висцеральное ожирение. *Ж Am Coll Cardiol* 79 (13): 1254–1265
- Kishida KT et al (2019) Снижение реакции на одиночный стимул при вМПФК на любимых людей у детей с диагнозом расстройство аутистического спектра. *Биол Психол* 145: 174–184
- Падманабхан С., Шрофф Х. (2020) Связь между проблемами сенсорной интеграции и рационом питания и статусом питания детей с расстройствами аутистического спектра в Мумбаи, Индия. *Int J Dev Disabil* 66 (2): 142–152
- Шин Дж. Ю. и др. (2016 г.) *Сердечно-сосудистая безопасность метилфенидата у детей и молодых людей с синдромом дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ): общенациональное исследование серии случаев с самоконтролем.* *bmj*, **353**
- Sumi T, Harada K (2020) Механизм, лежащий в основе долговременной потенциации и депрессии гиппокампа, основан на конкуренции между эндоцитозом и экзоцитозом рецепторов AMPA. *Научный представитель* 10 (1): 1–14
- Atladottir HO et al (2015) Растущая распространенность зарегистрированных диагнозов детских психических расстройств: а

- описательное многонациональное сравнение. Европейская детская подростковая психиатрия 24(2):173–183
38. Мау Т и др. (2017) Расстройство аутистического спектра: обновленная распространенность и сравнение двух возрастных когорт в национальной репрезентативной австралийской выборке. *BMJ Open* 7 (5): e015549
39. Stultz DJ et al (2020) Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в отношении судорог: обзор литературы. *Нейропсихиатр Dis Treat* 16: 2989–3000
40. Атагюн М. (2016) Колебания мозга при биполярном расстройстве и изменения, вызванные литием. *Нейропсихиатр Dis Treat* 12:589
41. ДеФилиппис М., Вагнер К.Д. (2016) Лечение расстройств аутистического спектра у детей и подростков. *Psychopharmacol Bull* 46 (2): 18–41
42. Will MN et al (2018) Основанные на доказательствах вмешательства для детей с расстройством аутистического спектра. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 48(10):234–249
43. Park HR и др. (2016) Краткий обзор современного понимания расстройств аутистического спектра. *Опыт Нейробиол* 25(1):1–13

Примечание издателя Springer Nature остается нейтральной в отношении юрисдикционных претензий в опубликованных картах и институциональной принадлежности.

Условия и положения

Материалы журнала Springer Nature, предоставленные Центром обслуживания клиентов Springer Nature GmbH («Springer Nature»).

Springer Nature поддерживает разумный объем обмена исследовательскими работами между авторами, подписчиками и авторизованными пользователями («Пользователи») для небольшого личного некоммерческого использования при условии сохранения всех уведомлений об авторских правах, товарных знаках и услугах, а также других уведомлений о правах собственности. Получая доступ, делая, получая или иным образом используя содержимое журнала Springer Nature, вы соглашаетесь с этими условиями использования («Условия»). Для этих целей Springer Nature считает академическое использование (исследователями и студентами) некоммерческим.

Настоящие Условия являются дополнительными и будут применяться в дополнение к любым применимым положениям и условиям веб-сайта, соответствующей лицензии на сайт или персональной подписке. Настоящие Условия имеют преимущественную силу над любым конфликтом или двусмысленностью в отношении соответствующих условий, лицензии на сайт или личной подписки (только в случае конфликта или двусмысленности). Для статей под лицензией Creative Commons будут применяться условия используемой лицензии Creative Commons.

Мы собираем и используем персональные данные для предоставления доступа к материалам журнала Springer Nature. Мы также можем использовать эти персональные данные внутри ResearchGate и Springer Nature и по согласованию предоставлять их анонимно для целей отслеживания, анализа и составления отчетов. В противном случае мы не будем раскрывать ваши личные данные за пределами ResearchGate или группы компаний Springer Nature, если у нас нет вашего разрешения, как указано в Политике конфиденциальности.

Хотя Пользователи могут использовать содержимое журнала Springer Nature в небольших личных некоммерческих целях, важно отметить, что Пользователи не могут:

1. использовать такой контент с целью предоставления другим пользователям доступа на регулярной или крупномасштабной основе или в качестве средства обхода контроля доступа;
2. использовать такой контент, если это будет считаться уголовным преступлением или нарушением закона в любой юрисдикции, или влечет за собой гражданскую ответственность, или иным образом является незаконным;
3. ложно или вводящее в заблуждение подразумевать или предлагать одобрение, одобрение, спонсорство или объединение, если иное не было прямо согласовано со Springer Nature в письменной форме;
4. использовать ботов или другие автоматизированные методы для доступа к контенту или перенаправления сообщений.
5. отменить любую функцию безопасности или запретительный протокол; или
6. делиться контентом с целью создания заменителей продуктов или услуг Springer Nature или систематической базы данных содержания журналов Springer Nature.

В соответствии с ограничением коммерческого использования Springer Nature не разрешает создание продукта или услуги, которые приносят доход, лицензионные платежи, арендную плату или доход от нашего контента или его включения в качестве части платной услуги или для другой коммерческой выгоды. Контент журналов Springer Nature не может использоваться для межбиблиотечного абонементов, и библиотекари не могут загружать контент журналов Springer Nature в крупном масштабе в свой или любой другой институциональный репозиторий.

Эти условия использования регулярно пересматриваются и могут быть изменены в любое время. Springer Nature не обязана публиковать какую-либо информацию или контент на этом веб-сайте и может удалить его или функции или функции по нашему собственному усмотрению в любое время с уведомлением или без него. Springer Nature может отозвать у вас эту лицензию в любое время и лишить вас доступа к любым копиям содержания журнала Springer Nature, которые были сохранены.

В максимальной степени, разрешенной законом, Springer Nature не дает никаких гарантий, заявлений или гарантий Пользователям, явных или подразумеваемых, в отношении содержания журнала Springer Nature, и все стороны отказываются от любых подразумеваемых гарантий или гарантий, налагаемых законом, включая товарную пригодность или пригодность для какой-либо конкретной цели.

Обратите внимание, что эти права не распространяются автоматически на контент, данные или другие материалы, опубликованные Springer Nature, которые могут быть лицензированы третьими лицами.

Если вы хотите использовать или распространять содержимое нашего журнала Springer Nature для более широкой аудитории, на регулярной основе или любым другим способом, прямо не разрешенным настоящими Условиями, свяжитесь со Springer Nature по адресу

onlineservice@springernature.com