

孤独症儿童可穿戴脑电波神经 反馈训练有效性报告

来自随机对照临床研究的证据

中国康复研究中心国家孤独症康复研究中心
2022年4月2日 北京





DIRECTORY

目录

一、摘要	03
二、技术原理	04
三、项目启动	09
四、实验设计	10
五、实验结果	12
六、结论	15
七、参考文献	16

孤独症(自闭症)谱系是一种脑神经发育障碍，在世界范围内，孤独症发生率都在普遍上升，美国2021公布的发病率高达1/44。以应用行为分析ABA为代表的行为干预方法已经有30多年的历史，在通过强化训练间接改善大脑功能方面取得了大量成果，但行为训练的效果常常难以进一步提升。近年来，随着脑机接口技术的发展，高精度可穿戴设备和人工智能算法的突破，使得在教学中心乃至家庭中对大脑神经进行直接精准的干预训练成为可能。2021-2022年，国家孤独症康复研究中心开展了可穿戴脑机接口孤独症干预的临床试验研究《孤独症儿童可穿戴脑电波康复系统研发》，对开星果谱系儿童脑机训练系统的有效性进行了临床测试。

本研究采用了严格的随机分组、安慰剂控制、单盲的实验设计，针对3-7岁的孤独症儿童进行了对比研究。医生临床量表评估发现，在两组3-7岁孤独症儿童都接受同样的行为训练课程的前提下，经过每周5次、每次半小时、共60次的神经反馈训练，实验组孤独症儿童在PEP3量表的言语表达(3个月提高：实验组4.4分/25%，对照组1.6分/8.5%)，孤独症治疗评价表ATEC的认知察觉(3个月后实验组提高3.12分/16.1%，对照组降低0.36分/-1.9%)，以及基于mu波的脑电社交功能指数(实验组vs.对照组=7.9分/15.1% vs. 2.5分/4.8%，即3个月后实验组社交脑功能指数提高超过对照组3倍)上表现出来的进步显著大于安慰剂对照组。

通过实验开始前和实验完成后的组内对比，实验组还稳定地显示出在如下测量上显著的组内进步，对照组则没有：PEP3模仿、PEP3社交互动、PEP3情感表达、PEP3问题行为、社交反应量表SRS社交认知，和ATEC总分。

这些结果说明，在两组都进行同样的行为训练课程的前提下，基于mu波的脑机接口训练对于改善孤独症儿童的多方面症状有进一步的帮助。其起作用的机制，应是通过基于人工智能和脑机接口技术的闭环训练，对孤独症核心的脑功能环路进行了精准的反馈和强化，促进了对应脑区的神经可塑性，提高了患儿大脑对社交和语言等外界信息的反应性与接收能力。通过结合更丰富更个性化的训练内容，开星果系统作为一种针对脑神经活动进行实时可视化和精准反馈训练的高科技辅具，有望在我国乃至国际孤独症儿童康复中发挥突出的作用。

二、技术原理



2.1 神经反馈训练与脑机接口技术

神经反馈训练发明于1968年，是一种安全有效的非侵入式脑调控技术，通过神经可塑性和强化学习原理改善脑功能，临床上被广泛应用于多动症等脑疾病人群。基于二十多年的研究成果和临床实践，美国儿科医学院AAP在2012年出版的《儿童和青少年心理干预循证指南》将脑电波生物反馈作为多动症一线疗法，指出其证据支持力度为一级(最强)，与药物疗法相当。2013年，美国食品药品监督管理局FDA进一步批准了基于脑电波的诊断工具NEBA用于辅助多动症的临床诊断。我国的北医六院和北师大等专家学者也都开展了相关的研究工作。

神经反馈训练技术是基于脑科学和行为科学学习理论发展起来的、改善大脑功能和结构的方法 (Sitaram et al, 2017)。神经反馈训练的具体做法，是对与特定功能相关的脑神经活动(比如beta波的波幅) 进行测量，并将测量结果以视觉、听觉、触觉等方式实时反馈给受训练者，通过一定的训练手段(如奖励/强化机制)，帮助受训练者学会对目标脑神经活动进行自主调节和改善。目标脑神经活动的改善，会通过神经可塑性使得对应的脑功能得到修复或提升。2020年2月份，麻省理工学院著名神经科学家Desimone教授在《神经元》(Neuron, 影响因子14)发表人类脑磁图MEG研究，证明了神经反馈训练与注意力提升的因果关系 (Bagherzadeh &,2020)，并且发现神经反馈训练可以是一种受训者不需要理解规则的无意识学习（这一点之前多项研究已经发现，e.g. Koralek et al, 2012, Nature; Ramot et al, 2016 PNAS)。一项有安慰剂对照组的前额叶beta波研究发现，神经反馈训练的效果能保持至少3年 (Engelbregt, 2016)。

脑机接口技术，是指帮助大脑和设备之间无需借助肌肉运动和语言而进行直接的信息交流的技术。近年来，脑机接口领域蓬勃发展，脑机接口技术被认为是

解决脑疾病和脑科学重大问题的突破性技术。根据需不需要做开颅手术植入设备，脑机接口技术主要分为非侵入式和侵入式两种。负载了运动、思维和情感等信息的脑电波信号，是脑机接口技术最重要的信号来源之一。近年来，随着深度学习人工智能算法及硬件技术的发展，可穿戴装脑电波设备（即可穿戴脑机接口设备）的信号精度和便利性都得到极大提高。

2.2 孤独症（自闭症）脑功能异常及其干预

孤独症谱系障碍是一种神经发育障碍，核心症状是社交和交流功能缺陷(DS M5)。孤独症人群的脑电波主要表现为功能连接异常和反映镜像神经元系统的mu波异常。研究表明，mu波与人的社交功能紧密相关，多项临床试验发现基于mu波的神经反馈训练能改善孤独症症状、促进孤独症儿童的社交和注意功能。

自闭症神经生物机制：脑神经发育异常



大脑皮层表面过度生长



脑脊液增加



脑白质连接异常



脑功能连接异常



哈佛大学和加州大学洛杉矶分校分别研究发现，3个月的前额叶脑电波可以预测孩子是否会发展出自闭症

• Shen & Piven. *Dialogues in Clinical Neuroscience* - 19(4). 2017

人和猴子的大脑中，与生俱来有一群神经元叫做镜像神经元。镜像神经元的功能，是帮助人理解他人意图，与人的社交功能紧密相关，其中就包括模仿、同

理心和语言 (Fox 等, 2016; Rizzolatti & Rozzi, 2018; Iacoboni, 2009; Fogassi等., 2005; Gazzola & Keysers, 2009; Pineda, 2005)。婴儿通过镜像神经元来发现自己和他人的相似之处, 从而进行模仿学习促进社交技能发展。成人也需要依靠镜像神经元来认识和预期别人的行动。孤独症的核心缺陷是社交功能损伤, 这和他们的镜像神经元功能异常是密不可分的(Oberman et al, 2005)。检测镜像神经元活动的脑电波的指标是mu波 (8~13Hz的感觉运动皮层的脑电波)。

镜像神经元：社交活动的基础设施

—— mu波：8-13 Hz，感觉运动皮层



The diagram illustrates mirror neuron activity in three scenarios:

- (A) Monkey at rest: A mirror neuron is in a resting state. Below it, a neuron diagram shows a flat line on the graph, labeled "No electrical signal".
- (B) Spring execution: A mirror neuron fires. Below it, a neuron diagram shows a burst of activity on the graph.
- (C) Observation of grasping movement: A mirror neuron fires. Below it, a neuron diagram shows a burst of activity on the graph.

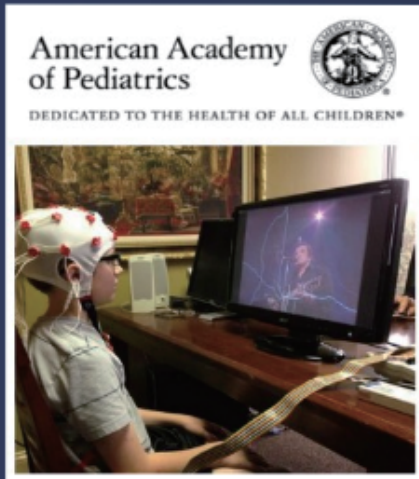
On the right, a graph shows the frequency spectrum of mu waves, with a peak at 8-13 Hz. Below the graph are three brain maps showing the location of mirror neurons in the premotor cortex.

• sitn.hms.harvard.edu/flash/2016/mirror -neurons -quarter -century -new-light -new-cracks/
• Yin et al., *Front. Hum. Neurosci.*, 2016

近年来, 国内外已有多项研究证明, 针对mu波的神经反馈训练对孤独症儿童核心症状的康复训练有显著效果(如Friedrich 等, *J Autism Dev Disord*, 2015), 并能提供传统行为训练之外的创新康复手段。但传统的神经反馈训练设备便捷性舒适性差, 很难应用于大部分的孤独症儿童。

2.3 开星果谱系儿童脑功能干预系统简介

从传统ADHD 注意力神经反馈训练到脑机接口人工智能系统



开星果可穿戴脑神经反馈训练系统是目前世界上唯一一套专门针对自闭症儿童开发的脑电波生物反馈系统。设备硬件采用便携可穿戴高精度脑电波记录仪，软件采用深度学习神经网络人工智能算法去识别社交脑电波(mu波)、并通过软件界面的视觉图像和声音变化实时反馈给受训者(反馈设置基于mu波脑电社交功能指数高低)。该系统将前沿脑科学与神经科技、人工智能算法深度融合，针对自闭症的脑神经发育障碍进行评估和干预训练。该系统具有几大突出优点：

- 1 优良的可穿戴性和无创性。无线、轻巧(~100克)、非侵入的脑电波记录设备使得脑电波数据记录摆脱了传统的电极帽、导电膏和有线连接等限制，让小龄自闭症儿童的依从性大大提高。目前该设备已经数百名小龄自闭症儿童试用，患儿依从性超过95%。
- 2 训练不受固定环境限制。该系统硬件由可穿戴脑电波头环和平板电脑组成，可灵活结合到日常训练中，在个训室、小组教室、家庭、诊疗室等场所开展训练，既摆脱了专门的密闭的空间等降低依从性的不利因素，又提高了在临床干预实践中的可用性。

- 3 针对自闭症核心社交障碍相关脑功能提供一套闭环训练系统。该系统不同于经颅磁刺激或电刺激，有丰富的内容提供实时的视听觉反馈，反馈引发的脑活动变化又被算法捕捉计算之后，会进而调节视听觉信号，形成非侵入式的闭环训练系统，更有效地促进神经可塑性和脑功能。

BrainCo开星果产品拥有一流的研发团队，核心人员包括：

- 1 杨锦陈博士 研发总监

曾任哈佛大学医学院麻省总医院MGH自闭症研究科学家，加州大学戴维斯分校脑疾病项目科学家、博士后，及国际学术期刊《心理生理学杂志》(Journal of Psychophysiology) 副主编。

- 2 阿迪斯 首席算法工程师、麻省理工学院机械工程硕士

2014年MIT视觉识别比赛第一名首位华人获得者。曾就职于IBM沃森医疗云服务核心组件设计开发工程师、Avaya IT创新部门总工程师，负责多款产品原型的研发工作，擅长软件系统早期突破开发，是人工智能、信号处理相关技术及数据流自动化工具链等领域的算法专家。

- 3 杨钊祎 BrainCo首席设计师、亚利桑那州立大学产品设计硕士

16年加入BrainCo，任公司首席设计师，带领UED团队完成多项产品从0到1的设计研发工作，致力于通过产品创新和用户体验设计研究及实践改变人们生活，曾获2021年视觉传达设计红点奖，2020年产品红点至尊奖，2015年红点概念至尊奖。

三、项目启动



2020年12月，由时任中国康复研究中心国家孤独症康复研究中心张通主任发起，联合浙江强脑科技公司(BrainCo Inc，孵化于哈佛大学创新实验室，是全球领先的非侵入式脑机接口技术企业，得到美国宇航局NASA专文报道，并被中科院评为“全球人工智能企业前20强”)、启动了《孤独症儿童可穿戴脑电波康复系统研发》联合课题，旨在验证该系统在临床实践中的有效性。

课题负责人：张通教授，中国康复研究中心副主任、国家孤独症康复研究中心主任。医学博士、主任医师、博士研究生导师。北京博爱医院副院长，神经内科、神经康复科主任。中华神经科杂志等多个杂志的编委，并且担任中华医学会北京神经病学学会委员，中华神经病学学会神经康复专业组组长，北京康复医学会常务理事。以第一完成人获得北京市科技进步二、三等奖，北京市卫生局科技进步一等奖各一次。主持或担任国家九五、十五及国家自然科学基金等多项国家级、部级科研课题。发表文章40余篇，赴多个国家进行学术交流。

课题组成员：

张雁，主任医师，国家孤独症康复研究中心副主任

王献娜，副主任医师，中国康复研究中心儿童康复科孤独症治疗中心负责人

杨锦陈 博士，强脑科技资深研究科学家，前哈佛医学院麻省总医院研究员

专家顾问：

贾美香 教授，北京大学第六医院

孔学君 教授，哈佛医学院麻省总医院

四、实验设计



4.1、研究设计

(1) 随机与盲法选择：随机单盲设计。对受试者(儿童及家长)不透露分组情况，分组情况仅由课题负责人、项目负责人和实施者掌握。

(2) 对照的选择：实验组使用真实的mu波数据进行实时神经反馈训练；安慰剂对照组使用同样的硬件和软件及训练材料，但不进行实时脑反馈训练，所有安慰剂对照组受试者均采用预设的一组脑波随机值去控制训练材料。所有受试者都接受标准的行为训练。

(3) 样本量：按照预先设定的入选标准和排除标准，在家长(监护人)签署知情同意书之后，选择了44名孤独症儿童按随机数方式随机分配进入实验组和对照组。样本量的考虑，基于：1. 文献样本量，2. 自闭症儿童参加实验较高的脱出率。

(4) 评价指标：使用CARS、PEP-3、SRS（社交反应量表）、以及孤独症治疗评价表ATEC进行评估。

4.2 受试孤独症儿童招募

(1)、入组标准

- 年龄范围：3-7周岁；
- 性别：不限；
- 诊断：孤独症谱系障碍；
- 时间：在参与机构每周至少训练5小时；
- 既往治疗：未接受过神经反馈/生物反馈治疗。

(2)、排除标准

- 癫痫病史；
- 服用中枢神经性药物；
- 无法佩戴头环或观看视频；
- 除多动症以外的其它神经系统障碍；
- 在参与机构每周训练时长低于5小时。

(3)、退出和终止标准

试验开始1周仍无法佩戴头环；家长选择中止；出现疑似不良反应；开始服用中枢神经性药物。

(4)、受试者参加研究的时间

受试者接收脑电波神经反馈训练每周3-5次，每天30分钟，持续60次。



4.3 伦理审查批准

本研究伦理审查由中国康复研究中心医学伦理委员会批准，编号CRRC-IEC-RF-SC-005-01，批件号2020-126-1。

五、实验结果



由于依从性原因5名孩子没有完成实验，疫情停课导致10名孩子数据无效(训练中断时间超过两个月)，1名孩子由于在完成58次训练后突然回外省老家没能完成终点评估，最终有28名孩子完成了全部60次训练，其中实验组17人，对照组11人。实验组孤独症儿童和对照组孤独症儿童在平均年龄(均为4岁7个月)和孤独症严重程度(用CARS得分衡量)均匹配，没有统计显著性的差异(如表1所示)。

表1. 实验组孤独症儿童和对照组孤独症儿童入组基本情况

	实验组	对照组	T检验P值
平均年龄(月)	55	54.9	P= .98
CARS得分	36.68	38.55	P= .22

医生临床量表评估发现，在两组3-7岁孤独症儿童都接受同样的行为训练课程的前提下，经过每周5次、每次半小时、共60次的神经反馈训练，实验组孤独症儿童在以下指标中与安慰剂组孤独症儿童对比有显著改善：PEP3量表的言语表达(实验组提高4.4分/25%，对照组提高1.6分/8.5%， $p=.016^*$)，孤独症治疗评价表ATEC的认知察觉(实验组提高3.12分/16.1%，对照组降低0.36分/-1.9%， $p=.037^*$)，以及基于mu波的脑电社交功能指数(实验组vs.对照组=7.9分/15.1% vs. 2.5分/4.8%， $p=.0002^{***}$)，即3个月后实验组社交脑功能指数提高超过对照组3倍)。

通过实验开始前和实验完成后的组内对比，实验组还稳定地显示出在如下测量上显著的组内进步，对照组则没有：PEP3模仿(实验组提高1.1分/8.1%，组内前后对比 $p=.032^*$ ；对照组提高0.3分/2.1%， $p=.31$)、PEP3社交互动(实验组

提高2.18分/22.6%， $p=.007^{**}$ ；对照组提高1.09分/13.2%， $p=.21$)、PEP3情感表达(实验组提高1.24分/11.5%， $p=.021^*$ ；对照组提高0.36分/3.3%， $p=.34$)、PEP3问题行为(实验组改善1.82分/19.8%， $p=.006^{**}$ ；对照组改变0.0分/0%， $p=.50$)；社交反应量表SRS社交认知(实验组提高1.71分/9.1%， $p=.035^*$ ；对照组提高0.73分/3.4%， $p=.21$)，和ATEC总分(实验组提高7.65分/12.3%， $p=.02^*$ ；对照组提高3.55分/6.4%， $p=.17$)。

图1. PEP-3量表结果

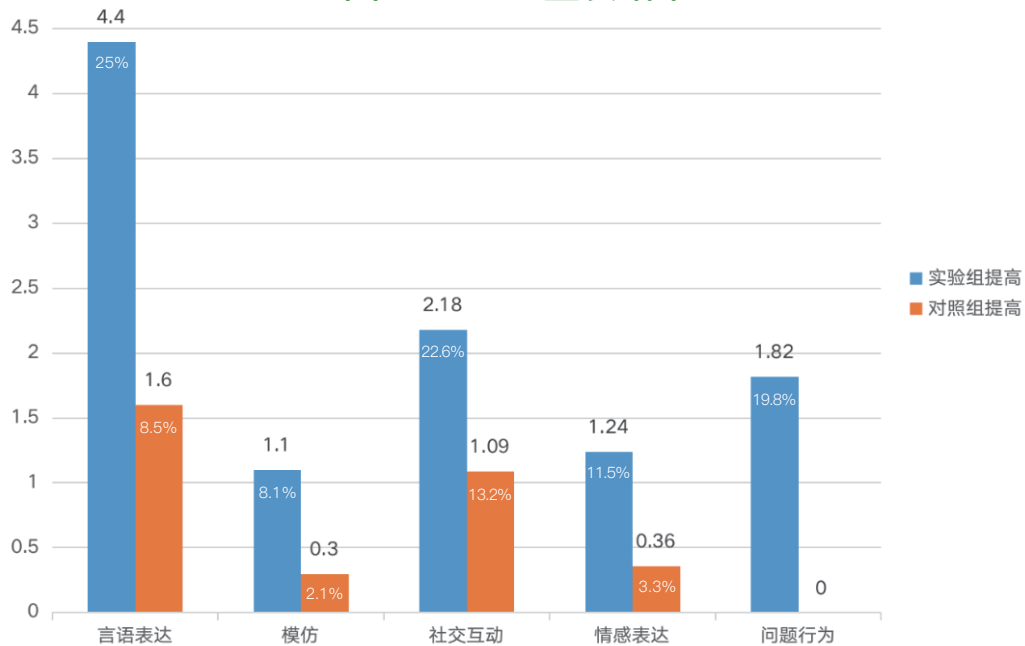


图2. SRS社交反应量表结果

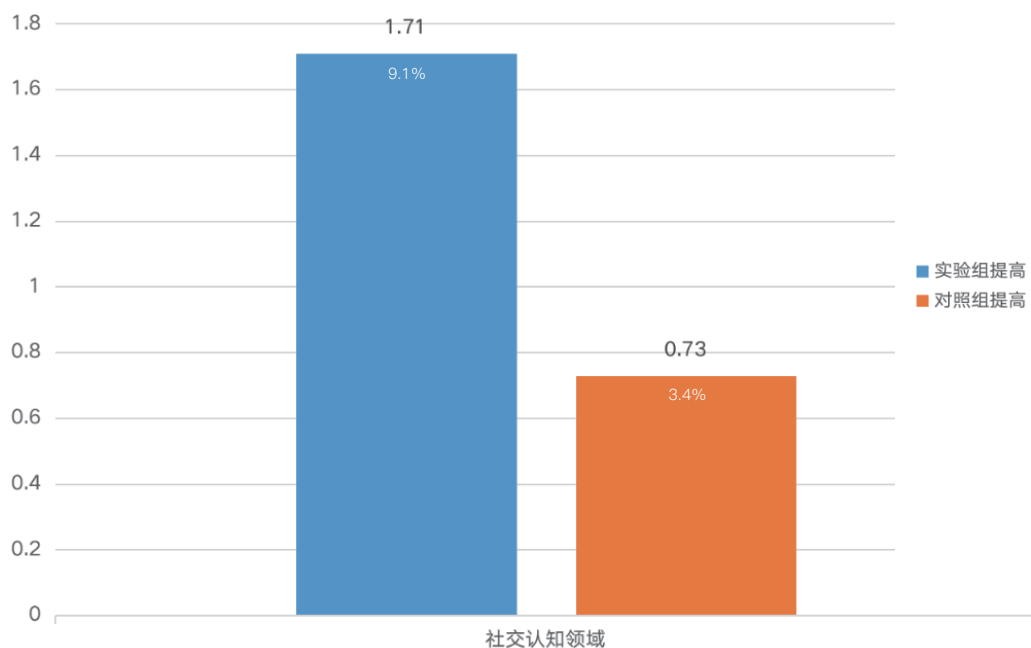


图3. 孤独症治疗评价表ATEC

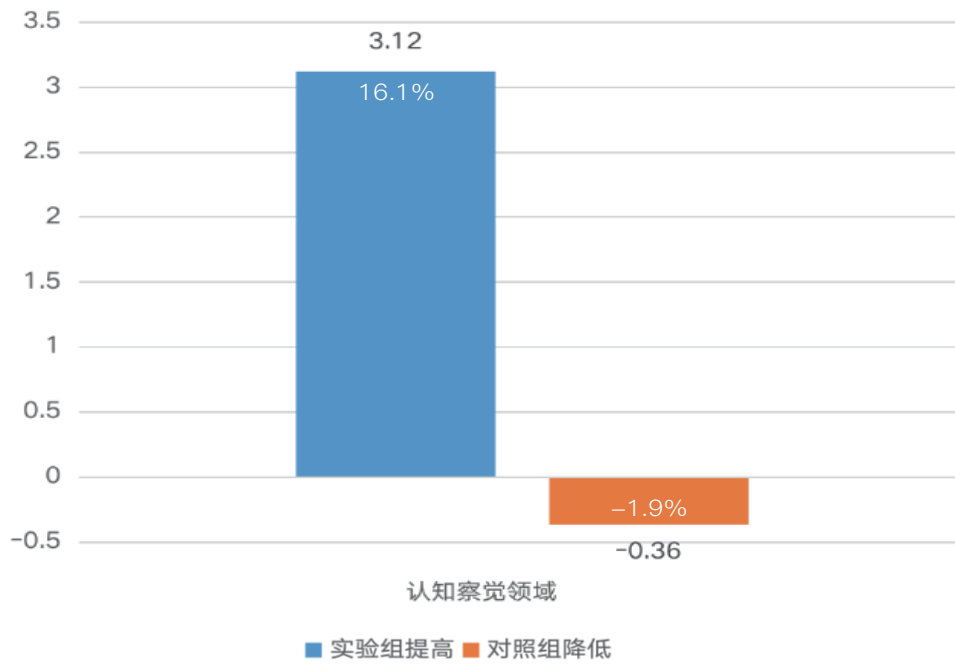
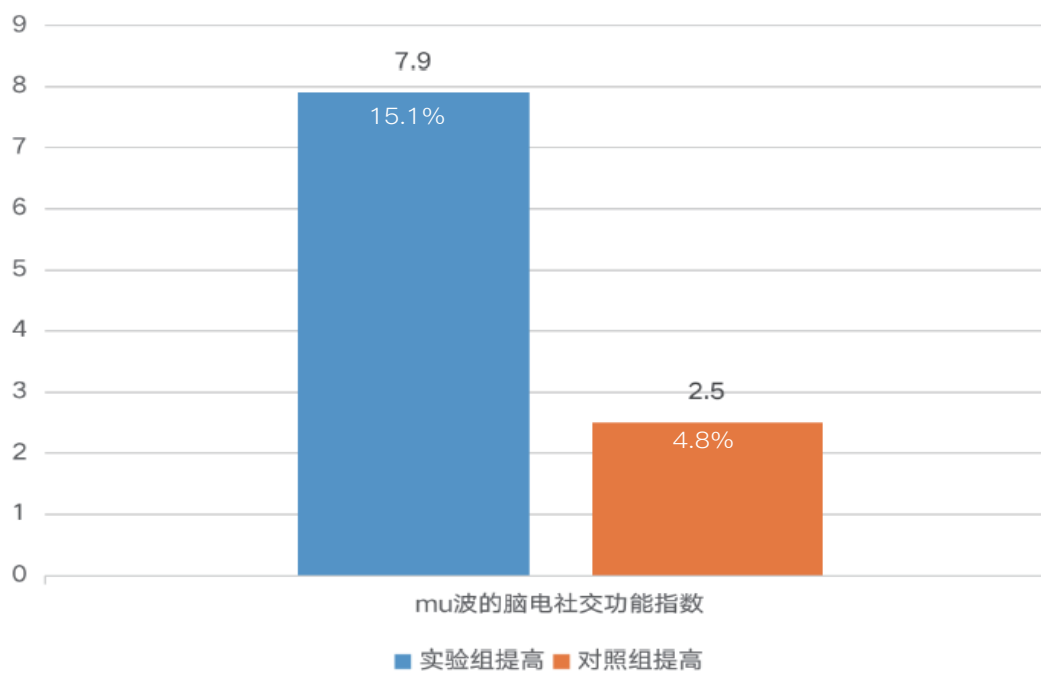


图4. 脑电社交功能指数



六、结论



为了验证可穿戴脑机接口神经反馈训练对孤独症儿童早期干预的效果，本研究采用了严格的随机分组、安慰剂控制、单盲的实验设计，针对3-7岁的孤独症儿童进行了对比研究。医生临床量表评估发现，在两组3-7岁孤独症儿童都接受同样的行为训练课程的前提下，经过每周5次、每次半小时、共60次的神经反馈训练，实验组孤独症儿童在PEP3量表的言语表达，孤独症治疗评价表ATEC的认知察觉，以及基于mu波的脑电社交功能指数上表现出来的进步显著大于安慰剂对照组。

通过实验开始前和实验完成后的组内对比，实验组还稳定地显示出在如下测量上显著的组内进步，对照组则没有：PEP3模仿、PEP3社交互动、PEP3情感表达、PEP3问题行为、社交反应量表SRS社交认知，和ATEC总分。

这些结果说明，在两组都进行同样的行为训练课程的前提下，基于mu波的脑机接口训练对于改善孤独症儿童的多方面症状有进一步的帮助。其起作用的机制，应是通过基于人工智能和脑机接口技术的闭环训练，对孤独症核心的脑功能环路进行了精准的反馈和强化，促进了对应脑区的神经可塑性，提高了患儿大脑对社交和语言等外界信息的反应性与接收能力。通过结合更丰富更个性化的训练内容，开星果系统作为一种针对脑神经活动进行实时可视化和精准反馈训练的高科技辅具，有望在我国乃至国际孤独症儿童康复中发挥突出的作用。

七、参考文献



1. Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, Altschuler EL, Ramachandran VS, Pineda JA. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005;24:190–8.
2. Hudac CM¹, Stessman HAF², DesChamps TD¹, Kresse A³, Faja S⁴, Neuhaus E³, Webb SJ^{1,3}, Eichler EE^{2,5}, Bernier RA^{1,3}. Exploring the heterogeneity of neural social indices for genetically distinct etiologies of autism. *J Neurodev Disord*. 2017 May 26;9:24. doi: 10.1186/s11689-017-9199-4.
3. Fox NA¹, Bakermans-Kranenburg MJ², Yoo KH¹, Bowman LC¹, Cannon EN¹, Vanderwert RE³, Ferrari PF⁴, van IJzendoorn MH². Assessing Human Mirror Activity With EEG Mu Rhythm: A Meta-Analysis. *Psychol Bull*. 2016 Mar;142(3):291-313. doi: 10.1037/bul0000031.
4. Ferrari PF¹, Vanderwert RE, Paukner A, Bower S, Suomi SJ, Fox NA. Distinct EEG Amplitude Suppression to Facial Gestures as Evidence for a Mirror Mechanism in Newborn Monkeys. *J Cogn Neurosci*. 2012 May;24(5):1165-72. doi: 10.1162/jocn_a_00198.
5. ADHD儿童脑电生物反馈治疗前后认知功能的比较。《中国心理卫生杂志》2002年第6期: 姜荣环、王玉凤、顾伯美, 北京大学精神卫生研究所。
6. 孤独症脑调控康复与效果评估研究。王瑶、李小俚、欧阳高翔、韩俊霞、康健楠、李炎焯, 北京师范大学学报(自然科学版), 2016, 52(6): 773–780。
7. 孤独症谱系障碍镜像神经元功能的研究现状。胡霄、黄颐, 《中国心理卫生杂志》| 2014年第011期, 823–827。