

# **Rolul neuronilor oglinda in tulburarile de spectru autistic.**

## **Antrenamentul prin neurofeedback al ritmului miu**

Tudor R. Selescu, masterand in neurobiologie, 2009-2010, Facultatea de Biologie, Universitatea din Bucuresti

Incarcarile de a stabili un substrat neural pentru explicarea tulburarilor de spectru autistic s-au lovit de problema heterogenitatii foarte mari a acestor afectiuni, neputandu-se stabili pana in prezent un tablou consistent de anomalii anatomo-functionale la nivel cerebral.

O serie de studii incearca sa impuna drept o importanta modificare comuna in majoritatea cazurilor de tulburari de spectru autistic, afectarea sistemului de neuroni oglinda. Desi aceasta deficiente ar putea explica multe dintre manifestarile caracteristice, nu este exclusa posibilitatea ca subiectii cu tulburari de spectru autistic sa prezinte o serie de adaptari neurale ce compenseaza slaba activitate a neuronilor oglinda. Pineda et al. (2008) [33] raporteaza doua studii in care s-a incercat antrenarea prin neurofeedback a sistemului de neuroni oglinda la copii cu autism. Desi s-au obtinut rezultate la nivel EEG ce indica o imbunatatire functionala a sistemului de neuroni oglinda, efectele in modificarea comportamentului autistic, in special a capacitatilor de imitare, nu sunt deocamdata concludente.

In prezentarea de fata sunt rezumate rezultatele unor articole aparute in ultimii ani pe aceste teme.

### **Tulburarile de spectru autistic**

Termenul de tulburari de spectru autistic (TSA) desemneaza un grup heterogen de afectiuni ale neurodezvoltarii ce includ autismul, sindromul Asperger, sindromul Rett, tulburarea dezintegrativa a copilariei (sindromul Heller) si tulburarea pervaziva de dezvoltare – nespecificata altfel (autismul atipic). Copiii cu TSA au afectate interactiunile sociale, comunicarea verbala si neverbala si prezinta un repertoriu restrans de interese si comportamente [1]. Comportamentele stereotipe, repetitive, perseverarea si obsesionalitatea, comune in TSA, sunt asociate adesea cu deficiente executive. Copiii cu TSA pot prezenta si o sensibilitate crescuta la sunete, texturi, gusturi si mirosuri [28].

Cele trei principale simptome caracteristice autismului sunt: (1) afectarea interactiunilor sociale, incapacitatea de a dezvolta relatii cu semenii si lipsa initiativei pentru activitati spontane; (2) deficite in comunicare incluzand intarzierea aparitiei sau lipsa limbajului verbal, inabilitatea de a initia sau a sustine conversatii cu ceilalti, uz

stereotip si repetitiv al limbajului (de ex. ecolalie) sau limbaj idiosincratic ; (3) comportament stereotip si interese restranse, repetitive, adoptarea inflexibila a unor rutine si ritualuri si secvente motorii repetitive (de ex. agitarea palmelor si a degetelor) [1].

TSA afecteaza pana la 1 din 166 de copii si sunt de patru ori mai frecvent intalnite la baieti decat la fete. Diagnosticul survine de obicei intre 2 si 3 ani, dar semnele pot fi detectate si mai devreme, dupa varsta de 6 luni. Afectiunea urmeaza o cale fara perioade de remisie, persistand si la varste adulte, insa adesea in forme mai putin severe [28].

Diagnosticul este bazat pe elemente comportamentale si se face urmarind criteriile din Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DMS-IV-TR) [1].

Printre metodele standard folosite pentru diagnostic in cercetarea autismului se numara : Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), Childhood Autism Rating Scale (CARS), iar pentru evaluarea rezultatelor in urma tratamentelor se foloseste Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC).

In incercarea de a determina bazele neurale ale TSA, apare problema heterogenitatii manifestarilor, atat in severitate (functionalitate scazuta, respectiv crescuta) cat si in expresie (cel putin cinci afectiuni incluse sub termenul de TSA).

## **Neuronii oglinda si rolul lor in TSA**

Odata cu identificarea in aria F5 a cortexului premotor de la macac a neuronilor oglinda de catre echipa lui Rizzolatti [16] prin studii electrofiziologice la nivel de neuroni individuali, a aparut o posibila baza pentru a explica unele dintre deficitale comportamentale comune tuturor manifestarilor TSA. Neuronii oglinda se activeaza atat la efectuarea unei actiuni cat si la observarea efectuarii actiunii respective de catre sine sau de catre o alta persoana . Se presupune ca neuronii oglinda joaca un rol important in perceptie si invatarea actelor motorii dar si in procese cognitive superioare cum ar fi invatarea prin imitare [9,18], in aparitia unei teorii a mintii [5,6], a empatiei [7,18], in achizitia limbajului [2,35] si capacitatea de a recunoaste semnificatia emotionala a expresiilor faciale [14,26]. Aceste facultati se regasesc printre cele afectate in TSA.

O caracteristica a TSA este lipsa empatiei si a angajamentului emotional cu ceilalti [1]. Indivizii cu TSA au dificultati in a intelege emotiile celorlalti si de a manifesta o reactie empatica normala atunci cand alti indivizi arata emotii de placere, durere sau frica [4]. Lipsa empatiei in TSA a fost determinata cantitativ cu ajutorul unor teste obiective, cum ar fi Empathy Quotient Questionnaire introdus de Baron-Cohen si Wheelwright [7].

Precedand descoperirea neuronilor oglinda, Baron-Cohen a propus ipoteza conform careia afectarea « teoriei mintii (theory of mind) » constituie deficitul central in TSA [5,6], conducand la inabilitatea de a intelege gandurile si comportamentele celorlalti. Teoria mintii reprezinta capacitatea unei persoane de a-i intelege pe ceilalti drept agenti intentionali si in consecinta de a le putea atribui stari mentale diferite de ale sale. Baron-Cohen a introdus termenul de ‘orbire a mintii’ (mind blindness) [5] pentru a indica lipsa unei teorii a mintii la persoanele cu autism.

## **Studii de imagistica anatomica si functionala a sistemului de neuroni oglinda in TSA**

Punerea in evidenta la om a sistemului de neuroni oglinda prin mijloace neinvazive necesita existenta unei paradigme experimentale ce poate demonstra coexistenta activarii de catre procese motorii si de catre observarea actiunii in aceeasi populatie neuronală. De exemplu, in studiul lui Chong et al. (2008) [11], se observa prin imagistica de rezonanta magnetica functionala supresia activitatii unor neuroni din cortexul parietal inferior, in partea posterioara a girusului supramarginal (aria Brodmann 40) in urma executarii si observarii succesive a aceleiasi actiuni.

Una dintre caracteristicile anatomice ce apar in mod frecvent la indivizii cu autism este volumul cerebral crescut ce nu este prezent la nastere, insa devine observabil in cursul primului an de viata si pare sa fie datorat cresterii cantitatii de materie alba [19, 34]. Au fost semnalate de asemenea o serie de anomalii anatomice corticale in autism dar exista o consistenta scazuta in aceste rapoarte, probabil datorita heterogenitatii tulburarii autistice ca si a varstelor diferite ale grupurilor de copii examinate in cadrul acestor studii [19].

Hadjikhani et al. (2006) [19] au facut masuratori de grosime a cortexului la copiii autisti folosind imagistica de rezonanta magnetica. Grosimea cortexului tipic masurata de Fischl si Dale [15] variaza de-a lungul suprafetei corticale intre 1 si 4.5 mm. Deviatia standard interindividuala a grosimii corticale mediata pe suprafata cortexului este de doar 0.54 mm [27], incat permite detectarea atrofiei locale, in grupuri foarte mici de subiecti sau chiar la un singur subiect. Tinand cont de faptul ca dimensiunile anumitor structuri cerebrale sunt corelate cu sexul, varsta, coeficientul de inteligenta ca si cu lateralitatea [19, 37], pentru studiul grosimii corticale in cazul indivizilor autisti, s-au folosit grupuri de baieti controlate pentru varsta, coeficient de inteligenta si lateralitate. Cateva zone au prezentat grosimi semnificativ mai mici la subiectii autisti, printre ele numarandu-se *pars opercularis* din girusul frontal inferior, lobul parietal inferior si santul temporal superior – zone despre care se cunoaste ca fac parte din sistemul de neuroni oglinda la om [8,10,21]. Prezenta unor zone corticale mai subtiri decat la subiectii normali a fost observata si in zone responsabile de producerea si recunoasterea expresiilor faciale (regiunea fetei din cortexul senzitiv si motor si in girusul temporal mijlociu) ca si in zone implicate in cognitia sociala (cortexul prefrontal, cingulatul anterior, cortexul parietal medial, girusul supramarginal, cortexul temporal mijlociu si inferior). Aceste date pot oferi o posibila explicatie pentru deficitul pe care le prezinta persoanele cu autism in interpretarea expresiilor faciale. In *pars opercularis* din girusul frontal inferior si in lobul parietal inferior, subtierea a aparut bilateral, iar grosimea corticala a acestor zone s-a corelat negativ cu severitatea simptomelor (masurata pe scala ADI-R).

Dapretto et al. (2005) [12] au studiat prin imagistica de rezonanta magnetica functionala activitatea cerebrala comparativa a unui grup de copii autisti si a unui grup de control ce au privit imagini reprezentand fete ce exprimau cinci tipuri de emotii (furie, teama, fericire, neutralitate, tristete), iar ulterior au imitat expresiile ce le-au fost aratate. Un studiu al lui Leslie et al. aratase deja ca expresiile faciale activeaza sistemul de neuroni oglinda [26], deci disfunctiile sistemului de neuroni oglinda se manifesta nu numai cand indivizii imita expresiile faciale dar si cand doar le observa.

Copiii din grupul cu dezvoltare normala din studiul lui Dapretto et al. au prezentat activari cerebrale foarte similare cu cele observate la adulti – activare bilaterala extensiva

a cortexului din aria vizuala primara si zone corticale motorii primare si premotorii, structuri limbice (amigdala, insula si partea ventrala a nucleului striat) si zone cerebelare. Au prezentat, de asemenea, activitate bilaterala puternica in *pars opercularis* din girusul frontal inferior (aria Brodmann 44) ca si in zona invecinata, *pars triangularis* (aria Brodmann 45), cu maxime in emisfera dreapta.

Copiii din grupul autist au prezentat activari puternice in cortexul vizual, regiuni premotorii si motorii corespunzatoare muschilor fetei si in amigdala, fapt ce indica ca acesti copii au raspuns la stimuli si au imitat expresiile faciale. In schimb, in *pars opercularis* nu a fost inregistrata activitate semnificativa.

Comparatiile dintre grupul cu autism si cel cu dezvoltare normala au confirmat activitatea mult reduasa in partea anterioara a sistemului de neuroni oglinda la copiii autisti. Copiii cu dezvoltare normala au prezentat o activare mai puternica si in regiuni din insula si periamigdaleoide ca si in partea ventrala a nucleului striat si in talamus. In schimb, copiii cu autism au prezentat activitate mai puternica in parietalul anterior stang si in zone vizuale de asociatie din emisfera dreapta.

Diferenta de activitate in *pars opercularis* din girusul frontal inferior drept intre copiii autisti si cei de control nu trebuie totusi sa fie interpretate drept o lipsa de tratare a expresiilor faciale de catre cei autisti, deoarece ambele grupuri au prezentat activitate in zonele implicate in procesarea fetelor.

In urma examinarii relatiei dintre activitatea in regiunea *pars opercularis* si severitatea simptomelor (in urma scorurilor obtinute cu ADOS-G si ADI-R) s-au obtinut corelari negative: cu cat a fost mai importanta activitatea in *pars opercularis*, cu atat nivelul de functionare al copiilor in componenta sociala a testelor a fost mai ridicat (indicat de scoruri mai scazute).

## **Ritmul miu, legatura cu neuronii oglinda si TSA**

Ritmul miu de asemenea cunoscut drept ritmul central, Rolandic, senzomotor (SMR) sau ritmul in forma de arc, aparut pentru prima data in literatura din anii 1950 [32], reprezinta oscilatiile EEG cu frecventa in banda 8-13 Hz. Desi dupa unele surse ritmul miu este sinonim cu SMR, banda de frecventa acceptata in general pentru acesta din urma este cea de 12-15 Hz. Ritmul miu se suprapune din punct de vedere spectral mai degraba cu ritmul alfa, fiind insa inregistrat, ca si SMR, in mod specific in zonele corespunzatoare cortexului senzomotor (SM1, ariile Brodmann 1-4). Oscilatii ritmului miu apar in pachete de amplitudine inalta, limitate la intervale scurte, de 0.5-2s, iar activitatea sustinuta de amplitudine inalta nu pare posibila [34]. Ritmul miu a fost interpretat initial drept un indiciu al activitatii de repaus, in mod similar interpretarii ritmului alfa [27,31]. Scaderea amplitudinii ritmurilor alfa si miu este in general explicata prin desincronizarea populatiilor neuronale ce contribuie la generarea semnalului - deci reflecta activitate corticala, in timp ce cresterea amplitudinii acelorasi ritmuri semnifica o deactivare corticala [17,53]. Mai exact, desincronizarile la frecventa de 10 Hz, ce apar ca raspuns la un stimul intern sau extern, sunt considerate un rezultat al pregatirii motorii, al atentiei selective si al procesarii informatiei [24,32]. In general, ritmul miu indica procesare senzomotorie in retele frontale si parietale, in timp ce ritmul alfa procesare vizuala in retele occipitale [32].

Gradul de blocare (supresia) a ritmului miu in timpul efectuării unei miscari poate fi exprimat relativ la puterea maxima in stare de repaus, prezentand scaderi medii de aproximativ 61% [32]. In acest caz, semnalul EEG are tendinta de a varia in sens invers fata de semnalul obtinut in metodele de imagistica functionala bazate pe activitatea metabolica / hemodinamica (de exemplu semnalul BOLD, blood oxygen level dependent, din IRMf), care in general creste odata cu intensificarea activitatii cerebrale locale. In situatia unei sincronizari ce conduce la oscilatii de tip alfa, activitatea neuronală dintr-o coloana corticala pare sa fie suficienta pentru a da nastere unui semnal EEG puternic, in timp ce metabolismul local ramane scazut [25].

Inca din anii 1950, in acelasi timp cu primele semnalari ale ritmului miu, printre proprietatile interesante ale acestuia se remarca desincronizarea acestui ritm nu numai atunci cand subiectul efectua o anumita actiune ci si, mult mai important, atunci cand acesta privea actiuni executate de un alt individ, rezultate confirmate ulterior [32]. Puterea benzii miu este redusa la adultii normali de catre miscarea auto-initiata, miscarea imaginata si miscarea observata [3]. Prima aparitie in literatura a ipotezei asupra posibilului rol jucat de neuronii oglinda in generarea ritmului miu ii este datorata lui Altschuler et al. in 1997 [32].

Unul dintre studiile ce aduce argumente in sprijinul asocierii intre supresia ritmului miu si activitatea neuronilor oglinda este cel al lui Muthukumaraswamy et al. (2004) [27] ce a aratat supresia puternica a ritmului miu atunci cand subiectii observa mana altui individ ce efectueaza o miscare precisa de apucare a unui obiect. In plus, este aratat si faptul ca supresia ritmului miu este mai puternica atunci cand individul observat apuca un obiect real decat atunci cand efectueaza doar gestul de apucare. In sprijinul acest rezultat vin rezultatele unor studii ulterioare care au aratat activarea mai puternica a sistemului de neuroni oglinda in cazul observarii actiunilor directionate catre un scop [23] si mai mult atunci cand scopul este motivat biologic [22].

O ipoteza ridicata de Muthukumaraswamy et al. este aceea ca ritmul miu nu este produs in mod direct de neuronii oglinda ci reflecta activitati modulatorii ale neuronilor oglinda asupra cortexului senzomotor, deoarece ritmul miu este generat de activitatea din cortexul senzomotor in timp ce neuronii oglinda sunt localizati in zone premotoare.

Oberman et al. (2005) [29] au obtinut rezultate ce indica supresia redusa a ritmului miu la subiectii cu TSA fata de cei din grupul de control, atunci cand subiectii au urmarit secvente video prezentand miscarea unei maini. Aceasta miscare inregistrata era similara cu miscarea propriei maini - caz in care subiectii cu TSA au prezentat supresie miu de nivel apropiat cu al subiectilor de control. O posibila explicatie propusa este cea conform careia proprietatile motorii ale neuronilor oglinda nu difera de cele ale neuronilor motori vecini din zone premotoare, motoare si senzomotorii, producand si ei supresie a ritmurilor miu atunci cand este efectuata o actiune. In schimb, in timpul observarii unei actiuni, neuronii oglinda sunt singurii activati in zonele respective – conducand la ipoteza ca supresia miu la actiuni observate reprezinta o metoda selectiva de a masura gradul de functionare a neuronilor oglinda.

Oberman et al. (2008) [31] au studiat supresia ritmului miu la copiii cu TSA ca raspuns la observarea actiunilor efectuate de un personaj (un actor) familiar comparativ cu unul nefamiliar. Rezultatele au aratat ca, in cazul copiilor cu TSA, familiaritatea moduleaza supresia ritmului miu: cand actorul observat este unul familiar, supresia miu este la

acelasi nivel cu cel inregistrat la copiii din grupul de control, in timp ce la observarea actiunilor actorului nefamiliar supresia miu este la un nivel nesemnificativ statistic fata de zero.

### **Antrenamentul prin neurofeedback pentru ritmul miu la copiii cu autism**

Datorita importantei mai mari a studiului lui Pineda et al. (2008) [33] pentru investigarea rolului supresiei ritmului miu la copiii TSA si mai ales datorita evaluarii unor posibilitati de tratament folosind neurofeedbackul, acest studiu va fi descris, in continuare, cu mai multe detalii.

Pineda et al. [33] prezinta doua studii de antrenament prin neurofeedback asupra unor grupuri de copii autisti. Copiilor le-au fost prezentate scurte secvente video ce reprezentau miscari simple si miscari complexe, numai unele dintre ele orientate catre un scop (inchiderea si deschiderea mainii, apucarea cu precizie a unui creion dintr-un pachet de creioane si miscari de interactiune sociala – trei persoane jucand catch cu o minge). Secventa video vizualizata pentru masuratorile de control a constat in miscarea de apropiere / departare a doua pete luminoase circulare intr-un mod similar cu miscarea varfurilor degetului mare si a celui aratator din secventa prezentand inchiderea si deschiderea mainii.

Folosind EEG cantitativ (QEEG), s-a inregistrat activitatea EEG in stare de repaus in 12 perechi de pozitii in care au fost plasati electrozii pe rand, folosindu-se referinte plasate deasupra oaselor mastoide iar ca masa polul frontal (Fpz). Pentru stabilirea indicelui de supresie al ritmului miu (MSI) s-a inregistrat EEG in banda 8-13 Hz in zona de plasare C4 de deasupra emisferei cerebrale drepte, luand drept referinta lobul urechii drepte si ca masa lobul urechii stangi. Un al doilea canal a folosit la inregistrarea EMG a muschiului trapez stang in banda 30-60 Hz.

Participantii experimentali au primit feedback pe baza propriului ritm miu inregistrat la nivelul C4 ca si pe baza EMG de la muschiul trapez. Participantii din grupul placebo au primit feedback bazat pe EMG si un semnal artificial asemanator ritmului miu, filtrat in banda 8-13 Hz. Feedbackul pe baza EMG asigura ca participantii nu pot avansa in jocul folosit ca mijloc de recompensare prin cresterea activitatii EEG in intregul spectru. De asemenea, prezenta unei bucle reale de feedback pentru participantii din grupul placebo asigura o experienta subiectiva asemanatoare cu cea a subiectilor experimentali.

Conditia impusa pentru a primi recompensa (avansarea in jocul video si declansarea unui ton audio placut) a fost ca puterea in banda 8-13 Hz de la electrodul C4 sa depaseasca un anumit prag, iar puterea in banda 30-60 Hz de la electrozii EMG sa ramana sub un prag. Aceste praguri nu au fost fixe, fiind bazate pe activitatea din secunda anterioara, astfel incat sa se obtina recompensa in 75% din timp (pentru ca antrenamentul sa nu devina frustrant).

Indicele de supresie pentru fiecare dintre principalele benzi de frecventa din EEG a fost calculat ca raportul dintre puterea in banda respectiva in timpul conditiilor experimentale si puterea in conditiile de control (vizualizarea secventelor experimentale, respectiv de control).

In urma antrenamentului (30 de sesiuni de cate 30 de minute, pe parcursul a 10 saptamani) au aparut modificari EEG in starea de repaus, atat la pacientii experimentali cat si la cei din grupul placebo. Folosind QEEG s-a pus in evidenta coerenta C3/C4 in tot spectrul: in crestere fata de cea anterioara antrenamentului la subiectii placebo si o coerenta mai mica decat cea initiala la subiectii experimentali. Tot pentru starea de repaus, la participantii placebo amplitudinea ritmului miu a crescut, iar la cei experimentali a scazut. Totusi analiza indicelui de supresie miu (dupa antrenament), calculat pentru activitatea EEG din timpul vizualizarii secventelor de miscare biologica si de apucare de obiecte nu a prezentat rezultate statistice semnificative.

Este posibil ca feedbackul bazat pe EMG primit de ambele grupuri sa fi influentat intr-o oarecare masura schimbarile observate in ritmul miu. Tinand cont ca ritmul miu este influentat de activitatea motorie, antrenamentul ce a folosit si o componenta EMG a condus la relaxare fizica si lipsa miscarilor si, cel putin pentru subiectii tratati cu placebo, poate explica cresterea de amplitudine si coerenta miu.

Modificarile comportamentale in urma tratamentului au fost masurate cu ajutorul TOVA (Test of Variables of Attention), ATEC (Autism Treatment Evaluation Checklist) si a Apraxia Imitation Scale (de Renzi et al. [13]). Grupul experimental a prezentat o imbunatatire de 70% in scorul pentru componenta ADHD a TOVA, ceea ce arata o capacitate crescuta a atentiei sustinute. Ambele grupuri si-au imbunatatit capacitatile de imitare, fara a exista o diferenta statistice semnificativa intre grupul experimental si cel placebo. In urma evaluarii parentale ATEC, grupul experimental a prezentat o crestere a capacitatilor senzoriale/cognitive comparativ cu o descrestere pentru grupul placebo.

Un al doilea studiu inclus in articolul lui Pineda et al. [33] a utilizat un numar mai mare de participanti, mici modificari in secventele video prezentate si a folosit pentru antrenamentul cu neurofeedback praguri stabilite in urma analizei initiale cu QEEG. Aceste praguri au fost crescute doar in urma demonstrarii unei cresteri a capacitatilor de control din partea subiectului.

Rezultatele acestui al doilea studiu au aratat efecte mai puternice in parametrii QEEG, MSI, TOVA si ATEC dar, ca si in studiul anterior, lipsa unui efect asupra capacitatilor de imitare. Cea mai importanta si interesanta diferenta a aparut in indicele de supresie miu (MSI), care a crescut in urma antrenamentului. Ca si in studiul anterior, MSI a fost evaluat ca raspuns la vizualizarea de miscari simple (inchidere / deschidere a mainii) si complexe, cu semnificatie sociala (jocul cu mingea).

Antrenamentul cu neurofeedback a aratat unele imbunatatiri ale supresiei ritmului miu, dar in lipsa unui efect asupra comportamentului de imitare nu este clar daca imbunatatirea supresiei miu ar putea explica rezultatele obtinute la celelalte teste comportamentale, putand fi vorba in acest caz de efecte independente.

Dupa cum indica si Oberman et al. (2008) [30] sistemul de neuroni oglinda la subiectii cu TSA nu este neaparat direct afectat ci este posibil sa fie modulat spre un prag de activare mai inalt de catre conexiunile cu alte structuri.

Tinand cont de rezultatele lui Hamilton et al. (2007) [20] in care este aratat faptul ca unii subiectii cu TSA nu prezinta dificultati in imitarea tipului de miscari cel mai adesea asociat cu activarea neuronilor oglinda, devine tot mai evidenta posibilitatea ca persoanele cu tulburari de spectru autistic pot compensa acest deficit al sistemului de neuroni oglinda folosind cai alternative pentru procesele simple de imitare.

O asemenea concluzie ar putea aduce argumente si in sprijinul interpretarii autismului drept un mod diferit de a procesa realitatea, existand probabil chiar diferente la un nivel de baza in tratarea tuturor informatiilor senzoriale, ipoteza propusa si de Tardif et al. (2007) [36].

Desi rezultatele studiilor lui Pineda et al. nu sunt concludente in ceea ce priveste modificarea fenotipului autistic, o potentiala aplicatie interesanta a antrenamentului prin neurofeedback ce se poate desprinde in urma acestor studii este cea de stimulare selectiva a unor populatii neuronale. Daca exista argumente convingatoare pentru asocierea unei activitati EEG cu cea a anumitor structuri cerebrale identificabile prin metode de imagistica functionala, neurofeedbackul ar putea deveni o metoda de explorare in neurostiinte, alternativa la stimularea magnetica transcraniana.

## Referinte

- [1] American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC.
- [2] Aziz-Zadeh L., Wilson S., Rizzolatti G., Iacoboni M. (2006) A comparison of premotor areas activated by action observation and action phrases. *Current Biology*, 16(18):1818–23.
- [3] Babiloni C., Carducci F., Cincotti F., Rossini P.M., Neuper C., Pfurtscheller G., Babiloni F. (1999). Human movement-related potentials vs desynchronization of EEG alpha rhythm: a high-resolution EEG study. *Neuroimage*, 10(6):658–65.
- [4] Bacon A.L., Fein D., Morris R., Waterhouse L., Allen D. (1998). The responses of autistic children to the distress of others, *J Autism Dev Disord*, 2:129–142.
- [5] Baron-Cohen S. Mindblindness: an essay on autism and theory of mind. MIT Press, MIT Press, Cambridge, 1995; via Google books.
- [6] Baron-Cohen S. (2001). Theory of mind and autism: A review. *Int Rev Res Ment Retard: Autism*, 23:169–184.
- [7] Baron-Cohen S., Wheelwright S. (2004). The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *J Autism Dev Disord*, 34:163–175.
- [8] Buccino G., Binkofski F., Fink G.R., Fadiga L., Fogassi L., Gallese V., Seitz R.J., Zilles K., Rizzolatti G., Freund H.J. (2001). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci*, 13:400–404.
- [9] Buccino G., Vogt S., Ritzl A, Fink G.R., Zilles K., Freund H.J., Rizzolatti G. (2004). Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fMRI study. *Neuron*, 42:323–334.
- [10] Buxbaum L.J., Kyle K.M., Menon R. (2005). On beyond mirror neurons: internal representations subserving imitation and recognition of skilled object-related actions in humans. *Brain Res Cogn Brain Res*, 25:226–239.
- [11] Chong T.T., Cunnington R., Williams M.A., Kanwisher N., Mattingley J.B. (2008). fMRI Adaptation Reveals Mirror Neurons in Human Inferior Parietal Cortex. *Current Biology*, 18(20):1576–1580.



Tudor R. Selescu. **Rolul neuronilor oglinda in tulburarile de spectru autistic.**  
**Antrenamentul prin neurofeedback al ritmului miu**

- [12] Dapretto M., Davies M.S., Pfeifer J.H., Scott A.A., Sigman M., Bookheimer S.Y., Iacoboni M. (2006). Understanding emotions in others: Mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience*, 9:28–30.
- [13] De Renzi E., Motti F., Nichelli P. (1980). Imitating gestures: A quantitative approach to ideomotor apraxia. *Arch Neurol*, 37:6–10.
- [14] Enticott P.G., Johnston P.J., Herring S.E., Hoy K.E., Fitzgerald P.B. (2008). Mirror neuron activation is associated with facial emotion processing. *Neuropsychologia*, 46(11):2851–2854.
- [15] Fischl B., Dale A.M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97:11050–11055.
- [16] Gallese V., Fadiga L., Fogassi L., Rizzolatti G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119:593–609.
- [17] Goldman R.I., Stern J.M., Engel J. Jr., Cohen M.S. (2002). Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *NeuroReport*, 13:2487–2492.
- [18] Gazzola V., Aziz-Zadeh L., Keysers C. (2006). Empathy and the somatotopic mirror system in humans. *Current Biology*, 16(18):1824–1829.
- [19] Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., Tager-Flusberg, H. (2006). Anatomical Differences in the Mirror Neuron System and Social Cognition Network in Autism. *Cerebral Cortex*, 16:1276–1282.
- [20] Hamilton, A.F., Brindley, R.M., Frith, U. (2007). Imitation and action understanding in autistic spectrum disorders: how valid is the hypothesis of a deficit in the mirror neuron system? *Neuropsychologia*, 45(8):1859–1868.
- [21] Iacoboni M., Woods R.P., Brass M., Bekkering H., Mazziotta J.C., Rizzolatti G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, 286:2526–2528.
- [22] Iacoboni M., Molnar-Szakacs I., Gallese V., Buccino G., Mazziotta J.C., Rizzolatti G. (2005). Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biol*, 3(3):529–535.
- [23] Johnson-Frey S.H., Maloof F.R., Newman-Norlund R., Farrer C., Inati S., Grafton S.T. (2003). Actions or hand-object interactions? Human inferior frontal cortex and action observation. *Neuron*, 39:1053–1058.
- [24] Klimesch W., Doppelmayr M., Pachinger T., Russegger H. (1997). Event related desynchronization in the alpha band and the processing of semantic information, *Brain Res Cogn Brain Res*, 6:83–94.
- [25] Laufs H., Kleinschmidt A., Beyerle A., Eger E., Salek-Haddadi A., Preibisch C., Krakow K. (2003). EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *Neuroimage*, 19(4):1463–1476.
- [26] Leslie K.R., Johnson-Frey S.H., Grafton S.T. (2004). Functional imaging of face and hand imitation: towards a motor theory of empathy. *Neuroimage*, 21(2):601–607.
- [27] Muthukumaraswamy S.D., Johnson B.W. (2004). Changes in rolandic mu rhythm during observation of a precision grip. *Psychophysiology*, 41:152–156.
- [28] National Institute of Mental Health. (2006). Autism spectrum disorders (pervasive developmental disorders). <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/autism/nimhautismspectrum.pdf>, 17 ianuarie 2010.

Tudor R. Selescu. **Rolul neuronilor oglinda in tulburarile de spectru autistic.**  
**Antrenamentul prin neurofeedback al ritmului miu**

- [29] Oberman L.M., Hubbard E.M., McCleery J.P., Altschuler E.L., Ramachandran V.S., Pineda J.A. (2005). EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Cogn Brain Res*, 24(2):190–198.
- [30] Oberman L.M., Ramachandran V.S., Pineda J.A. (2008). Modulation of mu suppression in children with autism spectrum disorders in response to familiar or unfamiliar stimuli: the mirror neuron hypothesis. *Neuropsychologia*, 46(5):1558–1565.
- [31] Pfurtscheller G., Stancak A.Jr., Neuper C. (1996). Event-related synchronization (ERS) in the alpha band—An electrophysiological correlate of cortical idling: a review, *Int J Psychophysiol*, 24(1-2):39–46.
- [32] Pineda J.A. (2005). The functional significance of mu rhythms: Translating “seeing” and “hearing” into “doing”. *Brain Res Brain Res Rev*, 50:57–68.
- [33] Pineda J.A., Brang D., Hecht E., Edwards L., Carey S., Bacon M., Rork A. (2008). Positive behavioral and electrophysiological changes following neurofeedback training in children with autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2(3):557–581.
- [34] Redcay E., Courchesne E., (2005). When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports., *Biol Psychiatry*, 58(1):1-9.
- [35] Rizzolatti G., Arbib M.A. (1998). Language within our grasp, *Trends Neurosci*, 21:188–194.
- [36] Tardif C., Laine F., Rodriguez M., Gepner B. (2007). Slowing down presentation of facial movements and vocal sounds enhances facial expression recognition and induces facial-vocal imitation in children with autism. *J Autism Dev Disord*, 37(8):1469–1484.
- [37] Toga A.W., Thompson P.M. (2005). Genetics of brain structure and intelligence. *Annu Rev Neurosci*, 28:1-23.