

非侵入性脑刺激技术在孤独症谱系障碍干预中的应用*

蔡佳莹¹ 姜志梅^{1,2}

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种神经发育障碍疾病,主要症状有社交障碍、交流障碍、刻板行为和兴趣狭窄等^[1]。最新统计结果显示,ASD患病率达1/59,相较之前的统计数据,ASD患者人数增多^[2]。目前该病的发病机制和病因尚不明确,相关辅助药物仅对于共患病如抑郁、睡眠障碍、注意缺陷、多动障碍、焦虑、易怒等有效,对ASD的核心症状治疗效果有限,并且长期使用将产生副作用^[3]。因此探索一种新的治疗方法辅助特殊教育训练、行为干预治疗,提高干预效果是很有必要的。对于ASD患者来说,非侵入性脑刺激技术(non-invasive brain stimulation, NIBS)是一类新兴的治疗方法,在成人和儿童神经康复领域的应用日趋广泛,其在ASD治疗中的应用尚处在探索阶段。本文对近年来运用NIBS技术治疗ASD的文献进行综述,为临床提供参考。

1 NIBS技术概述

NIBS技术是指无创、无痛的经颅刺激神经调节技术,一般包括经颅磁刺激技术(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅直流电刺激技术(transcranial direct current stimulation, tDCS)。TMS通过将线圈电流转化为间歇性、局部的脉冲磁场作用于大脑皮层,引起局部神经元的去极化和放电而发挥作用^[4]。TMS主要分为三种刺激模式,包括单脉冲TMS(single TMS, sTMS)、双脉冲TMS(paired TMS, pTMS)及重复性TMS(repetitive TMS, rTMS)三种。sTMS指的是使用一个刺激器发出单个的无节律的脉冲刺激,常用于常规电生理检查;pTMS是指在同一部位应用不同强度脉冲刺激,仅需一个刺激器,或者在两个部位发出脉冲刺激,则需要两个刺激器,一般用于研究大脑皮质兴奋性;rTMS指的是运用相同模式、时间间隔的脉冲重复刺激头皮特定部位,以此达到治疗效果。根据应用频率的不同,有高频刺激和低频刺激之分,高频刺激频率 $\geq 5\text{Hz}$,低频刺激频率 $\leq 1\text{Hz}$,高频rTMS可产生长时程增强,从而提高皮质兴奋性,低频rTMS可产生长时程抑制,从而降低皮质兴奋性^[5]。tDCS通过对大脑

皮层输入恒定的电流,依据刺激极性的不同,引起静息膜电位超极化,调节神经网络活性,从而达到治疗目的^[6]。

在儿童和青少年疾病治疗中使用的NIBS技术主要是rTMS和tDCS,以低频rTMS和0—2mA的tDCS应用较多^[7]。低频rTMS常用来干预抽动障碍、抑制精神患者的亢奋状态、改善神经疾病患者运动功能、减少癫痫发作;高频rTMS则用来干预抑郁症;运用tDCS可以减少癫痫发作、改善注意力缺陷多动障碍、治疗阅读障碍等^[8]。近年来这些技术被尝试用于ASD患儿的辅助治疗,可以改善某些ASD核心症状^[9]。

2 经颅磁刺激在ASD干预中的应用

2.1 经颅磁刺激治疗ASD的疗效机制

微柱结构异常是ASD重要的解剖学生理机制之一。微柱由皮质神经元的胞体交叠组成,是大脑的解剖学单元,在大脑中有着传入、传出和中枢处理的功能。其周围是神经纤维网,包含GABA能中间神经元和突触,其中抑制性突触占大多数,这些外周组织发挥抑制作用,减少对重复刺激的习惯和适应,Casanova等^[10]发现ASD患者微柱宽度、体积比正常健康人窄、小,周围空间明显变小,导致神经纤维网抑制作用减弱,临床上表现出社交障碍、刻板行为、兴趣狭窄、执行功能受限以及信息处理能力降低等。而利用低频rTMS能够加强周围神经纤维网的抑制作用,调节神经元兴奋性,以此改善ASD患者的刻板行为、注意力缺陷、执行功能等^[11]。镜像神经元系统(dysfunction of the mirror neuron system, MNS)功能障碍是一种能够较为全面解释ASD发病机制的神经认知理论。镜像神经元细胞是一种运动视觉细胞,在个体执行特定动作或观察到类似运动时均产生放电,这样使个体能够明白及解释他人的动作行为,促进情绪、移情等社会认知发展,且与运动协调、策划参与、计划及言语等功能相关^[12-15]。使用高频rTMS可增强MNS功能^[16],亦可提高皮质兴奋性。基于此,对ASD患者应用高频rTMS,可改善其社交、运动协调、计划、动作策划及言语等功能,减轻焦虑情绪。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.06.024

*基金项目:佳木斯大学优秀学科团队项目(JDXKTD-2019006)

1 佳木斯大学康复医学院,黑龙江省佳木斯市,154000; 2 通讯作者
第一作者简介:蔡佳莹,女,硕士研究生; 收稿日期:2019-08-13

2.2 低频rTMS在ASD干预中的应用

背外侧前额叶皮质(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC)主要涉及短时记忆、决策、执行等认知功能^[17-19]。Sokhadz等^[20-23]运用低频rTMS(1Hz或0.5Hz)作用于高功能ASD或阿斯伯格综合征患者的DLPFC,使用刻板行为量表——修订版(repetitive behavior scale-revised, RBS-R)、行为评定量表(aberrant behavior checklist, ABC)、孤独症诊断访谈量表(the autism diagnostic interview-revised, ADI-R)等量表评价治疗效果,结果显示ASD患者社交障碍、兴趣狭窄、刻板行为等核心症状以及易怒、多动等问题得到改善,并且在治疗总时间为20周的试验组中其治疗效果持续了6周。Sokhadze等^[24-25]对112例IQ>80的高功能ASD患者使用低频(1.0Hz)rTMS治疗,治疗前后使用ABC、RBS-R量表评估,试验组患者运动精确度提高,刻板行为、兴趣狭窄等核心症状得到改善,特别是18周rTMS治疗组,患者的注意力、辨别力等认知能力和执行功能得到改善。初级运动皮层(primary motor cortex, PMC)与不随意运动,运动的执行、策划有关^[26]。Enticott等^[27]对11例高功能ASD或阿斯伯格综合征患者PMC区域进行低频rTMS(1Hz)治疗,结果显示,受试者运动执行功能和表现得到改善。

2.3 高频rTMS在ASD干预中的应用

Abujadi等^[28-29]运用高频TMS(5Hz或50Hz)作用于高功能ASD或ASD患者的DLPFC,使用Ritvo孤独症-阿斯伯格综合征诊断量表修订版(ritvoautism-aspergersdiagnostic scale, RAADS)、RBS-R、耶鲁-布朗强迫量表(yale-brown obsessive compulsive scale, Y-BOCS)等量表评估治疗效果,结果表明,患者的焦虑、社交障碍、刻板行为、认知功能得到改善。运动前皮层(premotor cortex, PrMC)特别是左侧PrMC与运动注意力、使用工具、手眼协调等功能有关^[30-31]。Panerai等^[32]运用高频rTMS(8Hz)作用于低功能ASD患者左侧PrMC,使用自闭症儿童心理教育评定量表(psychoeducational profile-revised, PEP-R)评定,结果表明当手眼协调训练与作用于左侧PrMC的高频rTMS治疗相结合,明显提高了手眼协调训练的效果。Oberman等^[33]对高功能ASD患者的PMC使用高频TMS(50Hz),检测到运动诱发电位(motor evoked potentials, MEPs)神经元兴奋性提高。内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)与社交能力、认知功能有关^[34-35]。Avrame等^[36]运用高频rTMS(5Hz)作用于高功能ASD患者的mPFC区域,使用孤独症诊断访谈量表(autism-spectrum quotient scores, AQ)、人际反应指针量表(interpersonal reactivity index, IRI)、Y-BOCS量表进行评估,30天治疗后,患者的社交能力及沟通技能得到改善。

以上研究提示,TMS在ASD干预的应用中,多选择18岁以下的高功能ASD患者,并且男性居多。就应用参数而

言,多使用低频率(1Hz或0.5Hz)来改善ASD核心症状,一般治疗时间以6周为节点,18周治疗效果相比6周、12周治疗效果更好,持续效果更久。而高频rTMS多用于改善焦虑情绪,促进社交能力和沟通技能,提高康复训练效果等。并且在大脑不同皮层区域应用,得到了不同效果:在DLPFC区应用可改善刻板行为、策划执行功能、易怒状态等;在PrMC区应用可改善语言功能,提高手眼协调训练效果;在PMC区应用可改善运动功能、执行功能;而在mPFC区应用可改善社交能力、情绪状态等。

3 经颅直流电刺激在ASD干预中的应用

ASD患者的脑电图常常显示 α 频段活动水平较低,且大脑突触发育异常、突触连接性弱、镜像神经元功能障碍。tDCS阳极刺激可提高 α 频率,增强突触连接性和可塑性,改善镜像神经元功能障碍,引起静息膜电位去极化,提高其皮质兴奋性和活跃度,从而改善其核心症状。相反,阴极刺激则引起静息膜电位超极化,从而抑制大脑皮质兴奋性和活跃度,多运用于干预多动、易激怒等症状^[37-38]。

Amatachaya等^[39-41]设计双盲对照试验,选择强度为1mA或1.5mA的tDCS阳极刺激高功能ASD患者的DLPFC,治疗前后使用儿童孤独症评定量表(childhood autism rating scale, CARS)、孤独症治疗评估量表(the autism treatment evaluation checklist, ATEC)、儿童总体评估量表(children's global assessment scale, CGAS)等量表进行评估,评估结果显示,治疗后患者的刻板行为、社交障碍、认知功能等ASD核心症状明显得到改善。Giordano等^[42]选择伴有智力障碍的ASD患者,使用强度为1.5mA的tDCS阴极刺激左侧DLPFC脑区域,治疗效果使用ABC量表评价,患者的社交障碍、易激怒、多动症状得到改善。颞顶联合区(temporoparietal junction, TPJ)与注意力、社交能力、社会认知有关^[43-44]。Wilson等^[45-46]运用1.5mA或2.0mA阳极刺激ASD患者TPJ脑区域,治疗前后使用ATEC、AQ进行评估,并与阴极刺激对照相比较,结果显示阳极刺激组患者社交能力、社会认知功能得到改善。右侧后顶叶(right posterior parietal cortex, rPPC)与空间注意力相关^[47]。Michael等^[48]对38例右利手ASD患者rPPC脑区域进行强度为20mA的tDCS治疗,对阳极刺激组和阴极刺激组分别使用AQ量表评估,结果显示tDCS阳极刺激可改善患者的注意偏向。

以上研究表明,tDCS在ASD干预中的应用,与TMS所选患者相似,以高功能男性ASD患者居多,多选择1mA或1.5mA阳极刺激改善ASD核心症状。而运用1.5mA阴极刺激改善ASD患者易激怒、多动等表现,每次治疗时间通常选择20min。选择应用于大脑的不同皮层区域,还可产生不同治疗效果:应用于DLPFC区可改善社交障碍、异常行为表

现、短时记忆等;应用于rTPJ区可改善社交障碍;应用于rP-PC区可改善注意偏向功能。

4 NIBS技术的不良反应

应用tDCS产生的不良反应包括刺痛、瘙痒、皮肤发红、头皮不适、疲劳、轻度头痛等,一般无需处理,在解除治疗设备24小时内可以消失^[49]。应用TMS产生的不良反应包括头痛、头皮不适、抽搐、情绪变化、疲劳、耳鸣、癫痫和神经源性昏厥等,其中头痛和头皮不适最常见,最严重的副作用是癫痫和神经源性昏厥。有研究显示,应用TMS进行治疗之后患者出现癫痫发作,是由于在治疗之前使用具有致病作用的药物、饮用酒精或应用高频TMS。少数患者诱发神经源性昏厥及轻度躁狂,均与其既往病史相关^[50]。故使用此类技术之前,应询问既往病史,是否服用某些具有致病作用的药物,是否饮用酒精,以及尽量避免应用高频TMS。

5 小结

尽管目前研究显示,rTMS和tDCS作用于相同大脑皮层区域,产生高度重合的治疗作用,低频rTMS及1mA或1.5mA tDCS阳极刺激可以改善ASD核心症状;高频rTMS改善患者焦虑情绪,促进ASD患者的社交能力和沟通技能,提高手眼协调功能训练效果;1.5mA tDCS阴极刺激可以改善ASD患者易激怒、多动等表现。但这类NIBS在ASD中的运用,尚处于探索阶段,存在以下问题:①应用的年龄、频率、强度、参数、时间点、时间长度及部位等在不同的临床研究报告中均不相同;②多数为小样本、开放性试点研究,缺乏随机对照试验研究;③在结束治疗之后,基本没有对患者后续影响进行跟踪和随访,特别是处于生长发育期的孩子;④不同参数TMS治疗的疗效机制、适应证、设备条件和操作技术等方面的研究少,无法提供优化治疗方案的科学依据。由此可见,将NIBS技术推广应用于治疗ASD之前,还需要科学严谨的临床试验研究,从而提供可行性治疗方案、适应证和安全性方面的循证医学证据。

参考文献

- [1] Volkmar FR, McPartland JC. From kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept[J]. Annu Rev Clin Psychol, 2014, 10:193—212.
- [2] Malaga I, Blanco-Lago R, Hedreria-Fernandez A, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in USA, Europe and Spain: coincidences and discrepancies[J]. Medicina (B Aires), 2019, 79:4—9.
- [3] Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, et al. Autism spectrum disorder: consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British association for psychopharmacology [J]. J Psychopharmacol, 2018, 32(1):3—29.
- [4] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain[J]. Nature, 2000, 406(6792):147—150.
- [5] Pascual Leone A, Tormos JM, Keenan J, et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation[J]. J Clin Neurophysiol, 1998, 15(4): 333—343.
- [6] Sellaro R, Nitsche MA, Colzato LS. The stimulated social brain: effects of transcranial direct current stimulation on social cognition[J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1369(1):218—239.
- [7] Lee JC, Kenney-Jung DL, Blacker CJ, et al. Transcranial direct current stimulation in child and adolescent psychiatric disorders[J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2019, 28 (1):61—78.
- [8] Doruk Camsari D, Kirkovski M, Croarkin PE. Therapeutic applications of invasive neuromodulation in children and adolescents[J]. Psychiatr Clin North Am, 2018, 41(3):479—483.
- [9] Hameed MQ, Dhamne SC, Gersner R, et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation in children[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017, 17(2):11.
- [10] Casanova MF, Buxhoeveden D, Gomez J. Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for autism[J]. Neuroscientist, 2003, 9(6):496—507.
- [11] 赵琴,邵智.经颅磁刺激在孤独症谱系障碍康复治疗中的研究进展[J].中国儿童保健杂志,2017,25(9):907—909.
- [12] Williams JH,Whiten A, Suddendorf T, et al. Imitation, mirror neurons and autism[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2001,25 (4):287—295.
- [13] Root NB,Case LK, Burrus CJ, et al. External self-representations improve self-awareness in a child with autism[J]. Neurocase, 2015, 21(2):206—210.
- [14] Saffin JM, Tohid H. Walk like me, talk like me[J]. Neurosciences, 2016, 21(2):108—119.
- [15] Rizzolatti G, Fabbri-Destro M, Cattaneo L. Mirror neurons and their clinical relevance[J]. Nat Clin Pract Neurol, 2009, 5(1):24—34.
- [16] Mehta UM, Waghmare AV, Thirithalli J, et al. Is the human mirror neuron system plastic? Evidence from a transcranial magnetic stimulation study[J]. Asian J Psychiatr, 2015, 17: 71—77.
- [17] Bagherzadeh Y, Khorrami A, Zarrindast MR, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex enhances working memory[J]. Exp Brain Res, 2016, 234(7):1807—1818.
- [18] Ouerchefani R, Ouerchefani N, Allain P, et al. Contribution of different regions of the prefrontal cortex and lesion laterality to deficit of decision-making on the Iowa Gambling Task[J]. Brain Cogn, 2017, 111:73—85.
- [19] Sato A, Torii T, Nakahara Y, et al. The impact of rTMS over the dorsolateral prefrontal cortex on cognitive processing [C]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2013, 2013:1988—1991.
- [20] Sokhadze EM, Baruth JM, Sears L, et al. Prefrontal neuromodulation using rTMS improves error monitoring and correction function in autism[J]. Appl Psychophysiol Biofeedback, 2012, 37:91—102.
- [21] Sokhadze EM, El-Baz AS, Tasman A, et al. Neuromodulation integrating rTMS and neurofeedback for the treatment of autism spectrum disorder: an exploratory study[J]. Appl

- Psychophysiol Biofeedback, 2014,39(3—4):237—257.
- [22] Enticott PG, Fitzgibbon BM, Kennedy HA, et al. A double-blind, randomized trial of deep repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for autism spectrum disorder[J]. Brain Stimul, 2014, 7(2):206—211.
- [23] Gómez L, Vidal B, Maragoto C, et al. Non-invasive brain stimulation for children with autism spectrum disorders: a short-term outcome study[J]. Behav Sci (Basel), 2017, 7(3): 1—12.
- [24] Sokhadze EM, Lamina EV, Casanova EL, et al. Exploratory study of rTMS neuromodulation effects on electrocortical functional measures of performance in an oddball test and behavioral symptoms in autism[J]. Front Syst Neurosci, 2018, 12:20.
- [25] Casanova MF, Hensley MK, Sokhadze EM, et al. Effects of weekly low-frequency rTMS on autonomic measures in children with autism spectrum disorder[J]. Front Hum Neurosci, 2014, 8(851):1—11.
- [26] Kukleta M, Damborská A, Roman R, et al. The primary motor cortex is involved in the control of a non-motor cognitive action[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(2):1547—1550.
- [27] Enticott PG, Rinehart NJ, Tonge BJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves movement-related cortical potentials in autism spectrum disorders[J]. Brain Stimul, 2012, 5(1):30—37.
- [28] Abujadi C, Croarkin PE, Bellini BB, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for autism spectrum disorder: an open-label pilot study[J]. Braz J Psychiatry, 2018, 40(3):309—311.
- [29] Hsing-Chang Ni, June Hung, Chen-Te Wu, et al. The impact of single session intermittent theta-burst stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex and posterior superior temporal sulcus on adults with autism spectrum disorder[J]. Front Neurosci, 2017, 11(255):1—14.
- [30] Rushworth MF, Johansen-Berg H, Göbel SM, et al. The left parietal and premotor cortices: motor attention and selection[J]. Neuroimage, 2003, 20:89—100.
- [31] Frey SH. Tool use, communicative gesture and cerebral asymmetries in the modern human brain[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2008, 363:1951—1957.
- [32] Panerai S, Tasca D, Lanuzza B, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in performing eye-hand integration tasks: four preliminary studies with children showing low-functioning autism[J]. Autism, 2014, 18(6):638—650.
- [33] Oberman LM, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Modulation of corticospinal excitability by transcranial magnetic stimulation in children and adolescents with autism spectrum disorder[J]. Front Hum Neurosci, 2014, 8:627.
- [34] Wagner DD, Kelley WM, Haxby JV, et al. The dorsal medial prefrontal cortex responds preferentially to social interactions during natural viewing[J]. J Neurosci, 2016, 36(26): 6917—6925.
- [35] Marie Pezze, Stephanie McGarrity, Rob Mason, et al. Too little and too much: hypoactivation and disinhibition of medial prefrontal cortex cause attentional deficits[J]. J Neurosci, 2014, 34(23):7931—7946.
- [36] Avirame K, Stehberg J, Todder D. Enhanced cognition and emotional recognition, and reduced obsessive compulsive symptoms in two adults with high-functioning autism as a result of deep Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS): a case report[J]. Neurocase, 2017, 23(3—4):187—192.
- [37] Palm U, Segmiller FM, Epple AN, et al. Transcranial direct current stimulation in children and adolescents: a comprehensive review[J]. J Neural Transm (Vienna), 2016, 123(10): 1219—1234.
- [38] Rosenkranz K, Nitsche MA, Tergau F, et al. Diminution of training-induced transient motor cortex plasticity by weak transcranial direct current stimulation in the human[J]. Neurosci Lett, 2000, 296(1):61—63.
- [39] Amatachaya A, Auvichayapat N, Patjanasoonorn N, et al. Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial[J]. Behav Neurol, 2014, 2014(173073):1—7.
- [40] Amatachaya A, Jensen MP, Patjanasoonorn N, et al. The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial[J]. Behav Neurol, 2015, 2015(928631):1—11.
- [41] Van Steenburgh JJ, Varvaris M, Schretlen DJ, et al. Balanced bifrontal transcranial direct current stimulation enhances working memory in adults with high-functioning autism: a sham-controlled crossover study[J]. Mol Autism, 2017, 8(40):1—15.
- [42] Giordano D'urso, Dario Bruzzese, Roberta Ferrucci, et al. Transcranial direct current stimulation for hyperactivity and noncompliance in autistic disorder[J]. World J Biol Psychiatry, 2015, 16(5):361—366.
- [43] Krall SC, Volz LJ, Oberwelland E, et al. The right temporoparietal junction in attention and social interaction: a transcranial magnetic stimulation study[J]. Hum Brain Mapp, 2016, 37(2):796—807.
- [44] Trautwein FM, Singer T, Kanske P. Stimulus-driven reorienting impairs executive control of attention: evidence for a common bottleneck in anterior insula[J]. Cereb Cortex, 2016, 26(11):1—12.
- [45] Esse Wilson J, Quinn DK, Wilson JK, et al. Transcranial direct current stimulation to the right temporoparietal junction for social functioning in autism spectrum disorder: a case report[J]. J ECT, 2018, 34(1):e10—e13.
- [46] Donaldson PH, Kirkovski M, Rinehart NJ, et al. Autism-relevant traits interact with temporoparietal junction stimulation effects on social cognition: a high-definition transcranial direct current stimulation and electroencephalography study[J]. Eur J Neurosci, 2018, 47(6):669—681.
- [47] Malhotra P, Coulthard EJ, Husain M. Role of right posterior parietal cortex in maintaining attention to spatial locations over time[J]. Brain, 2009, 132(Pt 3):645—60.
- [48] Michael C. W. English, Emma S. Kitching, Murray T. Maybery, et al. Modulating attentional biases of adults with autistic traits using transcranial direct current stimulation: a pilot study[J]. Autism Res, 2018, 11(2):385—390.
- [49] Krishnan C, Santos L, Peterson MD, et al. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents[J]. Brain Stimul, 2015, 8(1):76—87.
- [50] Doruk Camsari D, Kirkovski M, Croarkin PE. Therapeutic applications of invasive neuromodulation in children and adolescents[J]. Psychiatr Clin North Am, 2018, 41(3):479—483.