

叢集型陣發刺激在自閉症的治療應用

倪信章

摘要：重複性經顱磁刺激(rTMS)是一種非侵入性的腦部刺激技術，已被應用於多種神經和精神疾患中。叢集型陣發刺激(TBS)是rTMS的改良形式，在鬱症的治療效果與rTMS相當。由於TBS刺激強度較低且持續時間較短，被認為比rTMS更適合用於治療自閉症。由於rTMS/TBS可以調節突觸可塑性和興奮性/抑制性失衡，因此在自閉症治療中具有潛力。我們不僅報告早期研究，還總結我們進行的多個TBS在自閉症應用的雙盲隨機臨床試驗。提到的腦區包括背外側前額葉、後顳上溝和右額下回。總體來說，儘管早期開放性試驗提出rTMS/TBS在自閉症的治療潛力，但隨後的隨機對照試驗未能複製這些早期有希望的結果。由於目前自閉症仍欠缺有效的生物性治療，我們迫切期待更多研究，這些研究將包括足夠的樣本量、雙盲研究設計和考慮個體差異的精確方案，讓我們可以更深入完整了解rTMS/TBS在自閉症的治療潛力。

關鍵詞：自閉症類群障礙症，重複性經顱磁刺激，叢集型陣發刺激

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:692-8)

DOI:10.6320/FJM.202411_28(6).0010

重複性經顱磁刺激術

經顱磁刺激術(transcranial magnetic stimulation)是一種應用物理學原理(電流產生磁場，磁場變化產生電流)衍生出來的醫療介入方式。藉由特定線圈電流產生的磁場變化，在穿過顱骨後，在刺激部位下方產生感應電流，若此電流強度足夠，可以引起神經細胞的去極化(depolarization)，進而達到影響神經功能的效果。

後續的研究發現，當這些刺激重複給予時(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)，在不同的刺激頻率下，將對神經產生不同的效果[1]。一般來說，當刺激的頻率在 1Hz 或者 1Hz 以下時，對大腦皮質的運動誘發電位震幅(motor evoked potential amplitude, MEP)所造成的影響是抑制性的；當刺激的頻率在 5Hz 或者 5Hz 以上時，整體的影響是興奮性的。

隨後的研究發現，rTMS 對於神經的影響主要跟突觸可塑性(synaptic plasticity)，以及神經傳導物質(neurotransmitter)的調控相關。關於突觸可塑性的部分，當提供興奮性的刺激時，在一連串的機

制作用下(與 N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA 相關)，可以造成長期增強作用(long-term potentiation, LTP)，增強突觸可塑性，並持續數天到數月的效應。

反之，當提供抑制性的刺激時，可以造成長期抑制作用(long-term depression, LTD)，降低突觸可塑性[2]。關於神經傳導物質部分，rTMS 所牽涉到的神經傳導物質包括多巴胺(dopamine)、血清素(serotonin)、麩胺酸(glutamate)以及 γ -胺基丁酸(GABA) [3]。

近年來，rTMS 被廣泛的應用在多種神經以及精神疾患的治療。在神經疾患的應用，包括了帕金森氏症(Parkinson's disease)、肌緊張不全(dystonia)、亨丁頓舞蹈症(Huntington's disease)以及原發性顫抖症(essential tremor) [4]。在精神疾患的部分，包括了鬱症、廣泛性焦慮症、強迫症、思覺失調症，以及物質成癮等[5]。

其中，鬱症(major depressive disorder)、強迫症(obsessive-compulsive disorder)、戒菸(smoking cessation)、焦慮合併鬱症(anxiety comorbid with major depressive disorder)以及偏頭痛(migraines

with aura)，更是取得的美國食品藥物管理局的適應許可[6]。儘管 rTMS 是一種非侵入性的介入方式，在成人以及兒童青少年安全可行[7]，臨床上需要特別留意癲癇的發生風險，刺激的頻率，以及強度須遵守相關的操作規範。

叢集型陣發刺激

叢集型陣發刺激(theta burst stimulation, TBS)由長庚大學黃英儒教授研發，改良了傳統的 rTMS。在短時間內(50 Hz)提供連續 3 個刺激，藉由連續或者間斷的模組，影響 LTP 或者 LTD，調控 MEP amplitude，因而造成神經興奮或者抑制的效果[8]。雖然近期的研究發現，每個人在接受不同的 TBS 刺激後有不同的反應及個別差異[9]，但一般來說，連續性的 TBS (continuous TBS, cTBS)會造成抑制性的效果而間斷性的 TBS (intermittent TBS, iTBS)則會造成興奮性效應。

整體來說，TBS 與傳統的 rTMS 主要都是藉由調整突觸可塑性以及神經傳導物質，達到治療的效應。然而，TBS 跟傳統的 rTMS 相比，治療的時間大幅降低(TBS 小於 5 分鐘，rTMS 約 20-30 分鐘)，刺激強度較低，在臨床的使用上，更為安全可行。

根據 Blumberger 教授研究團隊兩篇重要的研究發現，TBS 和 rTMS 在鬱症以及老人鬱症的治療上，兩者治療效果相當，且副作用並無明顯差異[10,11]。由於 TBS 的治療時間較短，刺激強度較低且治療效果與傳統 rTMS 相當，在自閉症的治療上，將更為可行。

重複性經顱磁刺激術在自閉症的應用

關於自閉症的神經機轉，突觸可塑性(altered synaptic plasticity)的變化及興奮性/抑制性神經傳導的失衡 (excitatory/inhibitory imbalance, 跟 Glutamate/GABA 相關, E/I imbalance)是兩個重要的因素[12,13]。如上所述，由於 rTMS 和 TBS 可以調控突觸可塑性以及神經傳導物質，在自閉症的治療中備受期待。以下整理過去幾年來，rTMS/TBS 在自閉症治療中的相關研究成果。

背外側前額葉

由於定位的方便性以及可行性，早期 rTMS 在自閉症的相關研究，大多選擇背外側前額葉(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)為刺激的目標。美國的 Sokhadze 及 Casonova 教授團隊，率先進行了 rTMS 刺激 DLPFC 在自閉症的相關研究。共招募了 13 名男性自閉症受試者(12-27 歲)，其中，8 位受試者被分配到 rTMS 治療組，而 5 名受試者被分配到等待名單組，使用 0.5Hz rTMS 刺激左側的 DLPFC，進行每週 2 次連續 3 週的介入(總共 6 次)。

他們發現，跟治療前相比，自閉症個案的重複行為顯著減少，但社交互動和煩躁情緒並未顯著變化[14]。接下來的 10 年間，他們發表了一系列無安慰劑對照組的開放性試驗，主要探討低頻 rTMS 刺激 DLPFC 對自閉症的影響[14-17]。他們認為低頻 rTMS 會增加抑制性神經傳導物質的呈現，調控自閉症個案的興奮/抑制不平衡(E/I imbalance)，進一步改善自閉症的臨床症狀。

整體來說，他們的系列研究發現，這樣的介入方式可以改善自閉症個案的重複固執行為，但對於社會互動困難的治療效果較不一致。

儘管早期的開放性無對照組研究支持 rTMS 在自閉症的治療潛力，但近期的 2 篇隨機對照雙盲研究(double-blinded RCT)，並未支持先前令人振奮的研究成果。加拿大的 Ameis 教授發現，使用高頻 rTMS 刺激 DLPFC(每週 5 次連續 4 週，共 20 次)，未能顯著改善自閉症成年人的執行功能(executive function)[18]。

我們的研究團隊在另一個隨機雙盲研究中，招募了 60 位自閉症受試者(30 位治療組/30 位對照組)，採用 cTBS 刺激左側 DLPFC(每週 2 次連續 8 週，共 16 次)，結果發現，治療組和對照組，在治療後的臨床症狀和執行功能均有進步。然而，治療組在臨床症狀以及執行功能的治療效果，並未優於對照組[19]。

由於開放性研究和隨機雙盲研究的結果分歧，但目前的相關研究仍少，無法有具體的結論。未來需要更多雙盲 RCT 試驗來探索，使用 rTMS/TBS 刺激 DLPFC 是否對於自閉症具有治療潛力。

後顛上溝

早期的研究發現，後顛上溝(posterior superior temporal sulcus, pSTS)跟生物動作歷程(biological motion processing)相關[20]。隨後的研究發現，pSTS在心智理論與情感理解的網路連結中，扮演重要的角色[21]。近年來的研究顯示，自閉症受試者 pSTS 的表現，包括體積、白質連結、活化程度以及功能性連結，均與健康受試者有所差異。

因此，pSTS 被認為在自閉症的治療中，是一個具有潛力的大腦區域[22]。早期研究發現，使用 cTBS(抑制性)刺激 pSTS，會降低健康受試者臉孔辨識的精確性[23]，以及臉部辨識的網路連結[24]。因此，應用 iTBS(興奮性)刺激 pSTS，來改善自閉症的症狀是備受期待的。

我們的研究團隊完成了一系列，應用 iTBS 刺激 pSTS 的隨機雙盲對照研究。在早期小樣本的初探研究中，我們發現單次以及 5 次 iTBS 刺激雙側 pSTS，在成人自閉症是安全可行且具有治療潛力[25,26]。隨後，我們將研究範圍延伸到兒童青少年自閉症[27]。

在大樣本的隨機雙盲研究中(40 位治療組/38 位對照組，階段一：隨機雙盲/階段二：開放)，我們使用 iTBS 刺激雙側 pSTS，進行每週 2 次連續 8 週的介入(治療組：從頭到尾都是真正治療/對照組：前 4 週虛假刺激後 4 週真正刺激)。我們發現，不管是 4 週或者 8 週，跟治療前相比，在臨床症狀以及社交相關的神經心理測驗中，治療組並未優於對照組。

然而，我們在組內分析發現，在治療組中，自閉症的核心症狀(社交障礙以及固執行為)，在治療 4 週後並未改善，但治療 8 週後顯著改善($p < 0.01$)，且效益可以維持到治療結束 4 週後($p < 0.001$)。在對照組的組內分析中，並未有任何顯著改善的項目。

根據 Reliable change index 來估算，治療 8 週的有效率約為 30%。除了臨床症狀外，我們也探討治療前後白質連結完整性的差異，可惜的是，我們並未發現白質連結完整性在治療前後有明顯的變化[28]。

儘管理論上支持 rTMS 刺激 pSTS 在自閉症的治療潛力，我們後續的研究並未發現令人振奮的結

果。在先前累積的基礎上，在科技部的支持下，我們正在進行另一個隨機雙盲的研究，改良了先前的研究設計，調整每週刺激的次數(每週 2 次→每週 5 次)，期盼可以發現有更為有效的研究成果。

右額下回

過去研究發現，RIFG 與模仿(imitation)、共情(empathy)、社交觸摸(social touch)和觀點取替(perspective-taking)的功能相關。後續的研究發現，自閉症右額下回(right inferior frontal gyrus, RIFG)的表現與健康對照組有所不同，包括灰質體積減少，在衝動控制以及社交互動試驗中活性降低，與其他腦區的功能性連結降低。因此，RIFG 被認為是 rTMS/TBS 治療自閉症的另一個重要標靶。

先前研究發現，單次 rTMS 刺激 RIFG 可以調節健康成人的句法處理(artificial syntax processing)、演繹推理(deductive reasoning)、行動停止(action stopping)和情感語調處理(emotional prosody processing)的能力。近期的雙盲隨機對照研究發現，高頻率 rTMS 刺激 RIFG，對於自閉症個案的社交認知，具有治療潛力[29]。

該研究招募 10 位自閉症兒童(4 位治療組/6 位對照組)，在 10 次的 iTBS 刺激後，他們發現治療組與對照組並無顯著差異，但治療組中治療後的適應功能較治療前顯著提升。過去幾年，我們研究團隊進行了一個隨機雙盲的 RCT 研究(治療組 30 位自閉症/對照組 30 位自閉症)，使用 iTBS 刺激 RIFG，進行每週 2 次連續 8 週的介入。

我們發現，在組間的比較中，治療組與對照組在自閉症臨床症狀，適應功能和情緒調節，並無顯著的差異。

然而，在推斷他人心理狀態的社交功能測驗中(feeling scores in the frith-happe animation task)，治療組顯著的優於對照組($p = 0.026$)，且治療效應可以維持到治療結束 4 周後($p = 0.025$)。在組內的分析中發現，治療組的自閉症臨床症狀，適應功能和情緒調節能力，在治療後都顯著優於治療前($p < 0.01$)(對照組則無顯著差異)(相關研究成果正在投稿中)。

過去研究的限制以及未來展望

儘管 rTMS/TBS 是一種非侵入性的介入方式，在自閉症的生物性治療極具潛力。然而，由於實驗進行的難度極高，過去全世界進行該研究的團隊並不多，就筆者所知，並不超過 10 個。研究進行的挑戰包括：如何讓自閉症個案願意接受 MRI 的測驗(牽涉到精準定位座標)，如何讓自閉症個案願意接受 rTMS/TBS 的刺激(儘管 TBS 時間較短，比 rTMS 更為可行，但執行時仍有一定難度)，繁瑣的研究計畫申請等挑戰。

儘管早期的開放性研究發現了 rTMS/TBS 在自閉症的治療潛力，近期的多項 RCT 研究並未複製早期驚人的研究成果。由於相關研究非常的少，rTMS/TBS 是否在自閉症具有治療潛力，仍未有具體的定論，需要後續更多的研究加以驗證。

根據先前的研究成果，後續的研究可以探討的議題包括：(一)每週提供多少次 rTMS/TBS 才足夠；(二)有其他具有潛力的大腦區域嗎？；(三)研究方法的嚴謹(樣本量是否足夠，是否為雙盲隨機對照試驗)；(四)是否考量每個人的個別差異(idiosyncrasy post TBS)；(五)除了臨床症狀外，大腦神經功能的變化；(六)針對能力較弱的自閉症受試者的治療效果(由於研究的可行性，過去的研究僅招募能力較佳的自閉症受試者)。

結語

自閉症是一個常見的神經發展疾患，社交互動的困難和重複固執的行為大多終生持續，需要家庭、學校、社會以及醫療持續的幫助。可惜的是，目前自閉症尚無任何有效的生物性治療方式，足以改善自閉症的困難。重複性經顱磁刺激術作為一種非侵入性介入方式，在自閉症的相關研究仍在萌芽初期，期待後續更為精準且細緻的系列研究，讓自閉症的生物性治療方式，可以持續發展，嘉惠更多因自閉症困擾的個案與家庭。

聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

1. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008-39.
2. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, et al. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci* 2015;9:303.
3. Fitzsimmons S, Oostra E, Postma TS, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced neuroplasticity and the treatment of psychiatric disorders: State of the evidence and future opportunities. *Biol Psychiatry* 2024;95:592-600.
4. Soma FA, de Graaf TA, Sack AT. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of neurological diseases. *Front Neurol* 2022;13:793253.
5. Hyde J, Carr H, Kelley N, et al. Efficacy of neurostimulation across mental disorders: Systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* 2022;27:2709-19.
6. Cohen SL, Bikson M, Badran BW, et al. A visual and narrative timeline of US FDA milestones for Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) devices. *Brain Stimul* 2022;15:73-5.
7. Rossi S, Antal A, Bestmann S, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol* 2021;132:269-306.
8. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201-6.
9. McCalley DM, Lench DH, Doolittle JD, et al. Determining the optimal pulse number for theta

- burst induced change in cortical excitability. *Sci Rep* 2021;11:8726.
10. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): A randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1683-92.
 11. Blumberger DM, Mulsant BH, Thorpe KE, et al. Effectiveness of standard sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation vs bilateral theta burst stimulation in older adults with depression: The FOUR-D randomized noninferiority clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2022;79:1065-73.
 12. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:551-63.
 13. Masuda F, Nakajima S, Miyazaki T, et al. Motor cortex excitability and inhibitory imbalance in autism spectrum disorder assessed with transcranial magnetic stimulation: A systematic review. *Transl Psychiatry* 2019;9:110.
 14. Sokhadze EM, El-Baz A, Baruth J, et al. Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on gamma frequency oscillations and event-related potentials during processing of illusory figures in autism. *J Autism Dev Disord* 2009;39:619-34.
 15. Casanova MF, Baruth JM, El-Baz A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates event-related potential (ERP) indices of attention in autism. *Transl Neurosci* 2012;3:170-80.
 16. Casanova MF, Hensley MK, Sokhadze EM, et al. Effects of weekly low-frequency rTMS on autonomic measures in children with autism spectrum disorder. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:851.
 17. 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. *Front Syst Neurosci* 2018;12:20.
 18. Ameis SH, Blumberger DM, Croarkin PE, et al. Treatment of executive function deficits in autism spectrum disorder with repetitive transcranial magnetic stimulation: A double-blind, sham-controlled, pilot trial. *Brain Stimul* 2020;13:539-47.
 19. Ni HC, Chen YL, Chao YP, et al. A lack of efficacy of continuous theta burst stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in autism: A double blind randomized sham-controlled trial. *Autism Res* 2023;16:1247-62.
 20. Grossman ED, Blake R. Brain areas active during visual perception of biological motion. *Neuron* 2002;35:1167-75.
 21. Lahnakoski JM, Glerean E, Salmi J, et al. Naturalistic fMRI mapping reveals superior temporal sulcus as the hub for the distributed brain network for social perception. *Front Hum Neurosci* 2012;6:233.
 22. Saitovitch A, Popa T, Lemaitre H, et al. Tuning eye-gaze perception by transitory STS inhibition. *Cereb Cortex* 2016;26:2823-31.
 23. Sliwinska MW, Elson R, Pitcher D. Dual-site TMS demonstrates causal functional connectivity between the left and right posterior temporal sulci during facial expression recognition. *Brain Stimul* 2020;13:1008-13.
 24. Handwerker DA, Ianni G, Gutierrez B, et al. Theta-burst TMS to the posterior superior temporal sulcus decreases resting-state fMRI connectivity across the face processing network. *Netw Neurosci* 2020;4:746-60.
 25. Ni HC, Hung J, Wu CT, 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. *Front Neurosci* 2017;11:255.

26. Ni HC, Lin HY, Chen YL, et al. 5-day multi-session intermittent theta burst stimulation over bilateral posterior superior temporal sulci in adults with autism-A pilot study. *Biomed J* 2022;45:696-707.
27. Ni HC, Chen YL, Chao YP, et al. Intermittent theta burst stimulation over the posterior superior temporal sulcus for children with autism spectrum disorder: A 4-week randomized blinded controlled trial followed by another 4-week open-label intervention. *Autism* 2021;25:1279-94.
28. Ni HC, Chao YP, Tseng RY, et al. Lack of effects of four-week theta burst stimulation on white matter macro/microstructure in children and adolescents with autism. *Neuroimage Clin* 2023;37:103324.
29. Kaokhieo J, Tretriluxana J, Chaiyawat P, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with action-observation-execution on social interaction and communication in autism spectrum disorder: Feasibility study. *Brain Res* 2023;1804:148258.

Application of Theta Burst Stimulation in Patients with Autism Spectrum Disorder

Hsing-Chang Ni

Abstract: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), a non-invasive brain stimulation technique, has been applied in several neurological and psychiatric disorders. Theta burst stimulation (TBS) is a modified form of rTMS and has shown compatible effects with rTMS in the treatment of major depressive disorder. Due to its lower stimulatory intensity and shorter duration, TBS is considered more feasible than rTMS for the treatment of autistic people. Given that rTMS/TBS can modulate synaptic plasticity and excitatory/inhibitory imbalance, which are key pathological factors in autism, they may hold therapeutic potential in its treatment. In this manuscript, we report earlier studies and summarize several of our double-blinded randomized clinical trials regarding the application of rTMS/TBS in the treatment of autistic people. Various brain targets, including the dorsolateral prefrontal cortex, posterior superior temporal sulcus, and right inferior frontal gyrus, are mentioned in this manuscript. Overall, while earlier open-label trials suggested the therapeutic potential of applying rTMS/TBS in autistic people, subsequent randomized controlled trials failed to replicate these earlier promising results. Whether rTMS/TBS can effectively help autistic people remains inconclusive based on limited studies. As there has been no biological intervention established for autistic people, we eagerly anticipate further studies with larger sample sizes, double-blinded study designs, and precise study protocols that take into account individual differences.

Key Words: autism spectrum disorder, repetitive transcranial magnetic stimulation, theta burst stimulation

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:692-8) DOI:10.6320/FJM.202411_28(6).0010

Department of Psychiatry, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan

Address correspondence to: Hsing-Chang Ni, Department of Psychiatry, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, No.5, Fusing St., Gueishan, Taoyuan, Taiwan. E-mail: alanni0918@gmail.com