

自閉患者結構性和功能性腦影像的發展變化

張鎔麒^{1,2} 高淑芬^{1,2}

摘要：自閉症類群障礙症，是一種以社交溝通缺陷及重複性行為和侷限興趣，為主要臨床特徵的神經發展疾病。儘管已有大量相關臨床研究，但對於其潛在的神經生物學機制仍缺乏完整的了解。縱貫性腦影像學研究，為探索自閉症患者在整個生命週期中，大腦發展的異常軌跡提供了寶貴的見解。腦部體素形態學和表面形態學分析發現，與正常發展個體相比，自閉症患者在年齡相關變化上呈現獨特的模式。值得注意的是，自閉症患者在青春期和成年早期，在許多特定皮質區域，如下頂葉、下顳葉和背外側前額葉皮質，呈現加速變薄的現象。這些結構性異常與社交缺陷，和執行功能障礙的嚴重程度相關。擴散加權影像研究顯示，自閉症患者的白質發展軌跡存在異常，兒童期延遲成熟，青春期末則加速發展，但在成年期這種趨於正常的發育趨勢中止，可能導致自閉症持續存在的認知和行為障礙。功能性磁振造影研究則發現，自閉症患者在發展過程中，大腦預設模式網絡、警覺網絡和中央執行網絡之間的功能連接存在異常。台灣本土研究則發現，自閉症患者在青春期和早期成年時期，與社會認知和執行功能相關的腦區，呈現加速的皮質變薄現象。此外，青春期末頂葉網絡的結構連接異常，與成年早期症狀嚴重程度相關。縱貫性腦影像研究，顯著地促進我們對自閉症患者，在整個生命週期中大腦動態變化的理解，為疾病預後預測、早期介入和精準治療方法，提供了潛在的神經標的。

關鍵詞：自閉症類群障礙症，腦部磁振造影，縱貫性研究

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:670-6) DOI:10.6320/FJM.202411_28(6).0007

前言

根據美國精神醫學會出版的精神疾病診斷統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision, DSM-5-TR)[1]，自閉症類群障礙症 (autism spectrum disorder，以下簡稱自閉症)的兩大核心症狀是，社交溝通(social communication)能力的缺陷，以及侷限重複性的行為和興趣(restricted and repetitive behaviors and interests)。

在社交溝通方面，主要表現為 3 個層面的困難：社會-情緒相互性缺陷、用於社交互動的非語言溝通行為缺陷、發展、維繫及了解關係的困難。重複性行為和興趣的侷限，則包括 4 個主要症狀：刻板或重複性動作、使用物品或語言、堅持與固著於常規行為，或語言/非語言的儀式化模式而不願改變、高強度的執著於某些侷限性的興趣愛好、對特定感官刺激反應過度(不尋常的興趣)或反應遲鈍。

上述症狀必須在兒童早期階段即已出現，並對學習、人際互動、情緒和行為等多方面的典型發展，造成顯著的負面影響，方能符合自閉症的診斷標準。

自閉症的流行病學研究

根據近年來大規模的流行病學研究顯示，自閉症的盛行率約為 10.0/1000 (10.9/1000 to 43.6/1000)，自閉症發生在男性及女性的比例約為 4.2:1[2]。美國 Centers for Disease Control and Prevention 的最新資料顯示，自閉症的盛行率為 27.6/1000 (1/36)，男性為 43.0/1000，女性為 11.4/1000，男性約是女性的 3.8 倍[3]。台灣於 2015-2017 的大規模流行病學調查，自閉症的盛行率約為 10/1000[4]，健保資料庫的研究分析顯示，台灣自閉症 1 年期盛行率約為 1.8-28.7/10,000[5,6]，明顯低於其他世界各國的資料，意味著台灣自閉症的

¹ 國立台灣大學醫學院暨附設醫院精神(科)醫學部，² 國立台灣大學醫學院臨床醫學研究所

通訊作者聯絡處：高淑芬，臺大醫院精神醫學部，台北市中正區中山南路 7 號。E-mail: gaushufe@ntu.edu.tw

診斷明顯被低估，需要醫療專業人員的重視與警覺。

長期追蹤研究在自閉症的重要性

長期追蹤研究指出，自閉症是一種終身性的疾病狀況。儘管經過持續治療，患者在適應環境的能力有所改善，但總的來說，他們在人際互動方面的困難，以及重複刻板的行為模式，仍然會對日常生活造成持續的影響[7]。

鑒於目前醫學尚未能徹底治癒此症，自閉症患者從兒童期開始，一直到老年，都需要龐大的教育資源支持，以及家庭成員的全力投入照顧。即便邁入成年後，他們也可能在生活自理、就業和自我照護等層面面臨重重挑戰。長期以來，自閉症對社會、教育、家庭和經濟造成的衝擊，實在難以完全估算，其影響之深遠實屬難以盡數。

自閉症長期追蹤腦部磁振造影研究

近年腦影像醫學工具的快速發展，如腦電圖(electroencephalogram)、近紅外光譜(near-infrared spectroscopy)、正子斷層造影(positron emission tomography)、磁振造影(magnetic resonance imaging)等。因為磁振造影良好的空間解析，廣泛應用研究之中。

大多數神經影像學研究指出，自閉症患者存在廣泛的區域性腦形態異常[8]。然而，迄今為止，我們對自閉症大腦發育的了解，大多來自橫斷面研究，因此限制了我們對個體腦神經長期發展的理解。而長期追蹤研究，則追蹤同一個體隨時間的變化，具有偵測自閉症個體及一般發展對照組，在發育軌跡上的異常之優勢[9-13]。

體素形態學分析

關於大腦型態的研究，目前的主流是體素形態學分析(voxel-based morphometry)以及表面形態學分析(vertex-based morphometry)[14]。在體素形態學分析中，首先利用影像分割軟體將 T1-weighted 影像分離為灰質、白質及腦脊髓液區域[15]。接著為研究族群建立特定的標準腦模板，將每位受試者的

灰質與白質分別對位到該模板上，以減少受試者間大腦形狀差異，並使個案的標準化大腦，能夠進行比較與後續之統計分析[16]。

過去橫斷性的統合分析發現，自閉症族群相對於對照組，額葉及前顳葉區域(frontal and anterior-temporal regions)的灰質體積增大，而頂葉及下顳葉區域(parietal and inferior-temporal regions)的灰質體積，則呈現減小[17]。

近年來針對自閉症孩童的縱貫性研究發現，隨著年紀增加，自閉症組廣泛灰質體積增加。在顳葉底部梭狀迴臉孔選擇區(fusiform face area)和小腦蚓部區域(cerebellar vermis)，觀察到診斷和年齡的顯著交互作用：與典型發展兒童在梭狀面部區域體積隨年紀減少相比，自閉症兒童此區域體積隨著年紀增長顯著增加。

而在小腦蚓部區域，自閉症兒童則隨著時間顯著減少，此表現與典型發展兒童隨年紀增加不同。此研究結果顯示，在早期兒童時期，自閉症大腦梭狀迴臉孔選擇區的神經發育異常，並影響了該區域對社會大腦網絡發育的作用[18]。

在另一美國大型世代研究發現，追蹤 105 名男性自閉症患者，和 125 名典型發展男性之結構性磁振造影掃描，參與者首次掃描年齡為 6-45 歲，在 16 年內最多接受 5 次掃描(平均掃描間隔 3.7 年)。

研究探索自閉症患者與年齡相關的非典型體積軌跡變化，發現早期兒童時期灰質體積增大，在晚期兒童時期接近對照組水平；腦室體積隨年齡增加而增大，導致成年初期腦室變大；以及胼胝體隨年齡增大的體積增加降低，導致成年期胼胝體體積變小。對於自閉症患者，較大的胼胝體體積與同時期較少的自閉症狀有關[9]。

表面形態學

體素形態學分析或許對於局部腦區體積差異的檢測較為敏感，而表面形態學(Surface-based Morphometry)分析，常利用 FreeSurfer 軟體來處理灰質與白質的界面分離，除了可以檢視腦部體積的變化外，還能進一步測量皮質厚度(cortical thickness)、表面體積(surface area)以及大腦皺摺(gyrification)程度。

首先，將 T1 加權影像利用 FreeSurfer 軟體進行分割(segmentation)，將灰質、白質及腦脊髓液區域分離。接著，將個體資訊集合，形成針對該研究族群所建立的標準腦模板。之後，再將標準腦模板對位到每位受試者的個體影像，以減少大腦形狀差異帶來的影響，使得個案的標準化大腦能夠直接進行比較，還可以利用大腦表面的腦回(sulcus)進行腦區分割(parcelation)，以定位特定大腦區域的位置。相較於傳統使用 Talairach 座標系的方式，利用能夠更加精確地確認腦區位置[19]。

在過去橫斷性研究發現，隨著年齡的增長，自閉症和對照組的腦部體積或皮質厚度變化趨勢也不盡相同，一般兒童的局部腦區皮質厚度和體積，會隨年齡增長而下降，但自閉症族群卻未呈現此趨勢[12,20,21]。

在近年縱貫性研究發現，自閉症與典型發展個案，皮質厚度的組間差異，會因發育階段而有所不同，雙側中央後迴 (postcentral gyrus)、楔葉 (cuneus)、舌回 (lingual gyrus)、雙側距狀皮質 (pericalcarine cortex)、左側蓋部(pars opercularis)、額中回 (rostral middle fronta)、額葉端前區(frontal pole)、左側緣上回(supramarginal gyrus)、以及右側顳橫回(transverse temporal gyrus)、上頂葉(superior parietal lobule)、中央旁小葉(paracentral)、外側眶額葉(lateral orbitofrontal)、外側枕葉(lateral occipital)等區域，會出現相似的年齡相關軌跡差異。

自閉症患者，特異的皮質發展會經歷 3 個不同階段：早期兒童時期加速膨脹、後期兒童期和青春期中加速變薄、成年早期變薄減緩[11]。過去研究也發現自閉症患者在發展過程中，腦部皮質加速變薄的現象與臨床症狀與認知功能表現相關。自閉症患者症狀嚴重程度較高者，在左內側眶額葉(left medial orbitofrontal)及右側下顳葉(right inferior temporal region)區域，呈現較大的年齡相關皮質變薄情形[10]。Wallace 等人則發現，腹側顳葉皮質(ventral temporal cortex)較薄與更明顯的社交症狀存在相關，且日常執行功能(daily executive function)受損與顳葉腹側皮質的厚度，存在潛在關聯[13]。

另一近期研究，針對 333 名 6-30 歲個案(包含 161 名自閉症患者和 172 名典型發展個案)進行了

長期追蹤研究，將自閉症患者依照適應行為(adaptive behavior)分為適應行為「增加組」、「無變化組」和「減少組」3 組，發現不同臨床組別在基線與追蹤時，腦部表面積和皮質厚度發展情況存在明顯差異[22]。

擴散加權影像

除了探索灰質之外，擴散加權影像(diffusion-weighted imaging)可以進行白質完整性分析，擴散加權影像可用於評估組織中水分子的擴散情況。這種技術利用了水分子在組織中的運動特性，通過在梯度磁場的作用下測量水分子在不同方向上的擴散速度，以獲得如細胞密度和組織的完整性等組織微觀結構信息[23]。

自閉症患者的相較於典型發展個案，有較低的白質完整性[24]，這樣的差異在較晚成熟的纖維束，如鉤束(uncinate fasciculus)和上縱束(superior longitudinal fasciculus)中最為明顯[25]。無論是自閉症患者還是典型發展者，白質完整性都會隨年齡增長而提高，這樣的表現在自閉症中更為顯著。

研究發現，自閉症兒童的白質成熟延遲，但在青春期中趨於與典型發展青少年相似[26]。但有研究指出，在早期自閉症兒童的白質成熟滯，雖然在青春期中會逐步加速發展。然而，這種趨向典型的發育趨勢似乎在成年期中止，造成自閉症者的白質完整性無法持續提高。這種非典型的白質發育軌跡，可能與自閉症的神經連接異常和認知行為缺陷有關，仍需要進一步的研究，來闡明其神經生物學機制[25]。

功能性磁共振造影

關於大腦功能性研究，功能性磁共振造影(functional magnetic resonance imaging, fMRI)能夠偵測在神經元活動改變時，MRI 信號中的血氧濃度相依對比機制(blood oxygenation level dependent, BOLD)變化。功能性磁共振造影可以分析大腦在執行視覺、運動和認知過程等任務時(task-based)，或是在靜息態時(resting-state)的氧化情況時，進而分析腦部功能性連結與活動模式上的異常[27]。

過去神經影像學證據共同指出，不管是在休

息時或者是執行特定活動時，自閉症患者局部腦區的活化程度也跟一般人有所差異。根據綜合 13 個研究的統合分析結果顯示，在進行情緒臉龐處理時，自閉症患者的局部腦區活化程度與一般人有所不同。自閉症患者在雙側丘腦核(bilateral thalamus)、雙側尾狀核(bilateral caudate)以及右側楔前葉(right precuneus)等腦區活化較高，而在下視丘(hypothalamus)則活化較低[28]。

在一項文獻回顧發現，在自閉症組與典型發展組之間，神經認知網絡(neurocognitive networks) -- 大腦預設模式網絡(default mode network)以及警覺網絡(salience network)和中央執行網絡(central executive networks)內部及三網絡之間的連接方式存在差異，而這樣的差異可能與自閉症患者的認知控制相關[24]。

在另一項長期追蹤研究顯示，大約 3 年的追蹤時間內(起始年齡 11-14 歲)，比較自閉症患者與典型發展個案，在青年早期/中期至青年後期的大腦功能連接狀況，結果發現，預設模式網絡與中央執行網絡之間，連接在自閉症發展軌跡上有獨特的表現。

典型發展青年該連接的負向性，隨年齡增長而增強，但自閉症青年則未呈現相同變化，代表自閉症患者並未展現出這些網絡之間的分離隨年齡增長而增加，反映出自閉症青年腦部較為不成熟[29]。

台灣自閉症的長期追蹤腦部磁共振造影研究

在臺灣進行的一項研究中，對 86 名自閉症患者(包含 2 名女性)和 82 名對照組(包含 25 名女性)，進行了腦結構磁共振造影的長期追蹤，並同時評估了社交缺陷和日常執行功能。採用表面形態學影像分析方法，以確定自閉症和對照組之間發展模式的差異，並進一步了解腦部發展曲線，與社交缺陷和日常執行功能改變速率之關聯。

結果顯示，自閉症患者相較於同齡的典型發展個案，有多個腦區的皮質變薄速度加快，分別為左側下側顳葉(inferior temporal)、眶部(pars orbitalis)、下側頂葉(inferior parietal)、額下回島蓋部(pars

opercularis)、右側中顳葉(middle temporal)和額中回(rostral middle frontal)區域。

自閉症患者左側下側顳葉和額下回島蓋部區域變薄率越大，與社交缺陷加重相關。左側下側顳葉區域變薄率越大，與執行功能惡化程度越大相關。由此可知，青春期特定腦區的皮質變薄速度，與早期成年期的執行功能受損，和社交缺陷呈預測性關聯。

由本研究可瞭解，自閉症患者具有獨特的腦發育軌跡，其特點是從青春期到成年期皮質變薄加速。這些結構性變化，可能在自閉症的社交和執行功能發展中起著關鍵作用。此外，這些發現也揭示，自閉症中皮質厚度的長期發展軌跡和可能的假性正常化過程，提供了潛在的重點腦區，以進行早期介入，來改善社交和執行能力。

在另一篇台灣研究，則針對全腦結構連接性進行分析，包含了年齡 8-18 歲，27 名高功能自閉症青少年(包含 2 名女性)，和 29 名年齡匹配的典型發展(包含 12 名女性)，追蹤 3-7 年的擴散加權影像數據，從這些數據中重建了全腦結構連接組，並使用縱貫性統計模型，進行分析。

結果發現，診斷和追蹤時間在大腦發育中存在顯著交互作用：自閉症患者在青春期末至成年早期，額頂葉網絡(frontoparietal network)及其更廣泛的連接性降低。相反，這些連接在典型發展個案中會隨時間增加。進一步發現，前頂葉網絡青春期時的較強連接性，可預測成年早期較低的自閉症狀，而這樣的關聯是獨立於青春期的自閉症狀。

由此研究結果可知，前頂葉結構連接的異常發育，與自閉症表型在成年早期的動態之間，存在臨床意義重大的關係[30]。未來的研究，可進一步探索基因和環境因素，與腦部的長期變化之間的關係，以更好了解自閉症個體腦發育的潛在機制。

結論

縱貫性研究探索自閉症個體，大腦改變的發展趨勢與其臨床表徵之間的關係，有助於我們對於自閉症患者，特有的大腦結構與功能性連接的認識。神經影像學技術讓我們更深入了解，該神經發展障礙於生命週期中動態變遷的特性，並找出潛在的大

腦生物標記。持續針對這些與自閉症相關的腦部區域與功能網絡進行研究，有望發展早期介入與精準治療的策略，以更精確因應自閉症個體的需求。

聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：有。受試者權益：有通過人體試驗倫理委員會審查(201201006RIB, 201403109RINC)。

參考文獻

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., Text Revision (DSM-5-TR®). American Psychiatric Pub, 2022.
2. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res* 2022;15:778-90.
3. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ* 2023;72:1-14.
4. Chen YL, Chen WJ, Lin KC, et al. Prevalence of DSM-5 mental disorders in a nationally representative sample of children in Taiwan: Methodology and main findings. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;29:e15.
5. Chien IC, Lin CH, Chou YJ, et al. Prevalence and incidence of autism spectrum disorders among national health insurance enrollees in Taiwan from 1996 to 2005. *J Child Neurol* 2011;26:830-4.
6. Lai DC, Tseng YC, Hou YM, et al. Gender and geographic differences in the prevalence of autism spectrum disorders in children: Analysis of data from the national disability registry of Taiwan. *Res Dev Disabil* 2012;33:909-15.
7. Lai MC. Mental health challenges faced by autistic people. *Nature Human Behaviour* 2023; 7:1620-37.
8. Hoogman M, van Rooij D, Klein M, et al. Consortium neuroscience of attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: The ENIGMA adventure. *Hum Brain Mapp* 2022;43:37-55.
9. Prigge MBD, Lange N, Bigler ED, et al. A 16-year study of longitudinal volumetric brain development in males with autism. *Neuroimage* 2021;236:118067.
10. Prigge MBD, Bigler ED, Travers BG, et al. Social Responsiveness Scale (SRS) in relation to longitudinal cortical thickness changes in autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2018; 48:3319-29.
11. Zielinski BA, Prigge MB, Nielsen JA, et al. Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development. *Brain* 2014;137: 1799-812.
12. Lange N, Travers BG, Bigler ED, et al. Longitudinal volumetric brain changes in autism spectrum disorder ages 6-35 years. *Autism Res* 2015;8:82-93.
13. Wallace GL, Eisenberg IW, Robustelli B, et al. Longitudinal cortical development during adolescence and young adulthood in autism spectrum disorder: Increased cortical thinning but comparable surface area changes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:464-9.
14. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 2000; 11:805-21.
15. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage* 2005;26:839-51.
16. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 2007;38:95-113.
17. DeRamus TP, Kana RK. Anatomical likelihood estimation meta-analysis of grey and white matter anomalies in autism spectrum disorders. *NeuroImage Clinical* 2015;7:525-36.
18. Guo X, Duan X, Suckling J, et al. Mapping

- progressive gray matter alterations in early childhood autistic brain. *Cereb Cortex* 2021;31:1500-10.
19. Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage*. 2012;62:774-81.
 20. Yang DY, Beam D, Pelphey KA, et al. Cortical morphological markers in children with autism: A structural magnetic resonance imaging study of thickness, area, volume, and gyrification. *Mol Autism* 2016;7:11.
 21. Libero LE, DeRamus TP, Deshpande HD, et al. Surface-based morphometry of the cortical architecture of autism spectrum disorders: Volume, thickness, area, and gyrification. *Neuropsychologia* 2014;62:1-10.
 22. Pretzsch CM, Floris DL, Schäfer T, et al. Cross-sectional and longitudinal neuroanatomical profiles of distinct clinical (adaptive) outcomes in autism. *Mol Psychiatry* 2023;28:2158-69.
 23. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Euro Radiol* 2003;45:169-84.
 24. Solomon M, Hogeveen J, Libero L, et al. An altered scaffold for information processing: Cognitive control development in adolescents with autism. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017;2:464-75.
 25. Karahanoğlu FI, Baran B, Nguyen QTH, et al. Diffusion-weighted imaging evidence of altered white matter development from late childhood to early adulthood in autism spectrum disorder. *Neuroimage Clin* 2018;19:840-7.
 26. Thompson A, Shahidiani A, Fritz A, et al. Age-related differences in white matter diffusion measures in autism spectrum condition. *Mol Autism* 2020;11:36.
 27. Buxton RB. Introduction to functional magnetic resonance imaging: Principles and techniques. Cambridge University Press, 2009.
 28. Aoki Y, Cortese S, Tansella M. Neural bases of atypical emotional face processing in autism: A meta-analysis of fMRI studies. *World J Biol Psychiatry* 2015;16:291-300.
 29. Lawrence KE, Hernandez LM, Bookheimer SY, et al. Atypical longitudinal development of functional connectivity in adolescents with autism spectrum disorder. *Autism Res* 2019;12:53-65.
 30. Lin H-Y, Perry A, Cocchi L, et al. Development of frontoparietal connectivity predicts longitudinal symptom changes in young people with autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry* 2019;9:86.

Developmental Changes in Structural and Functional Brain Images in Patients with Autism Spectrum Disorder

Jung-Chi Chang^{1,2}, Susan Shur-Fen Gau^{1,2}

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition characterized by impairments in social communication and restricted repetitive behaviors and interests. Despite extensive research, a comprehensive understanding of the neurobiological mechanisms underlying ASD remains elusive. Longitudinal neuroimaging studies have provided invaluable insights into the atypical brain development trajectories associated with ASD across the lifespan. Voxel-based morphometry and surface-based morphometry studies have revealed distinctive patterns of age-related changes in gray matter volume and cortical thickness in individuals with ASD compared to typically developing controls. Notably, individuals with ASD exhibit accelerated cortical thinning during adolescence and early adulthood in regions implicated in social cognition and executive functioning, such as the inferior parietal, inferior temporal, and dorsolateral prefrontal cortices. These structural alterations have been linked to the severity of social deficits and executive dysfunction. Diffusion-weighted imaging studies have demonstrated atypical white matter development trajectories in ASD, with delayed maturation during childhood followed by accelerated development during adolescence. However, this normalization trend appears to halt in adulthood, potentially contributing to the persistent cognitive and behavioral impairments observed in ASD. Functional magnetic resonance imaging studies have revealed aberrant functional connectivity patterns within and between large-scale brain networks, such as the default mode, salience, and central executive networks, in individuals with ASD across development. Taiwanese studies have corroborated these findings, highlighting the accelerated cortical thinning during adolescence and early adulthood in ASD, particularly in regions associated with social cognition and executive functioning. Additionally, structural connectivity abnormalities in the frontoparietal network have been linked to symptom severity in early adulthood. These longitudinal neuroimaging studies have significantly advanced our understanding of the dynamic brain changes associated with ASD across the lifespan, providing potential neural markers for predicting future outcomes and informing early intervention and precision treatment strategies.

Key Words: autism spectrum disorder, brain magnetic resonance imaging, longitudinal study

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:670-6) DOI:10.6320/FJM.202411_28(6).0007

¹Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital and College of Medicine; ²Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Address correspondence: Susan Shur-Fen Gau, National Taiwan University Hospital & College of Medicine, Department of Psychiatry, No. 7, Chung-Shan South Road, Taipei 10002, Taiwan. E-mail: gaushufe@ntu.edu.tw