

自閉症與注意力不足過動症 腦影像學及基因學研究

文・圖／高淑芬

自閉症類疾患（Autism Spectrum Disorders, ASD，簡稱自閉症）和注意力不足過動症（Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD，簡稱過動症）是幼兒及兒童期常見的精神發展疾病（自閉症1%；過動症5-8%）。自閉兒有缺乏或不適切溝通表達及社交互動的能力，有獨特、固執化行為及興趣；過動兒會不專心、分心、坐不住、過動及衝動。他們不僅會有終生個人功能的障礙，對家人和社會的衝擊極大。這些典型的特徵及發展異常，促使世界各國積極研究自閉症及過動症的致病因子及腦部機制，以尋找可行的篩檢方式及有效的治療模式。尤其是自閉症（相對於過動症有藥物治療）的高異質性，很難找到共同致病機轉，而且終身持續障礙。因此，歐美國家將自閉症列為最重要的腦科學研究主題。

即使在極有限的資源下，我自2001年由耶魯回國筆路藍縷開始這兩個疾病的研究，建立多種中文化工具做為臨床、學校、社區及研究之用，發表超過150篇國際學術論文，積極培植兒童青少年心理、精神及腦科學領域的年輕醫師及研究者，也建立600個自閉症家族及600個過動症家族的臨床、神經心理學（主要工具：劍橋自動化神經心理學測驗見圖1）及基因學的資料庫及部分腦影像資料。本文簡述近3年的研究成果。

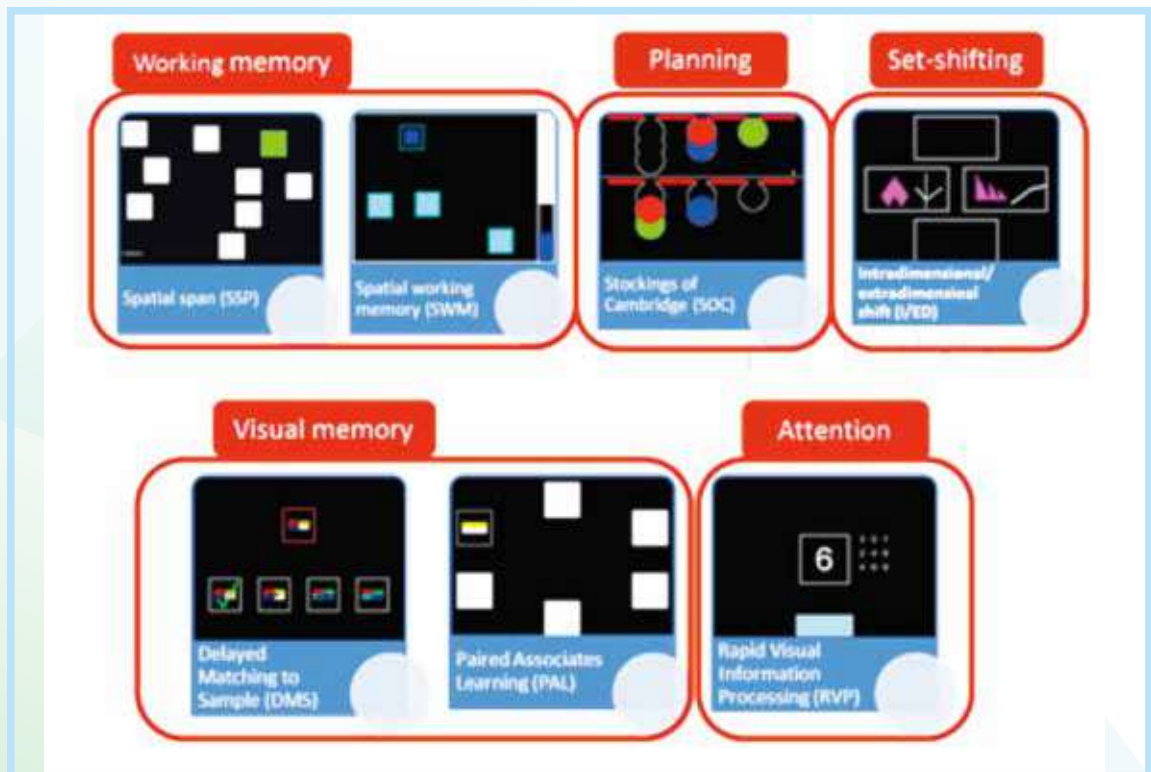


圖1：劍橋自動化神經心理學測驗。

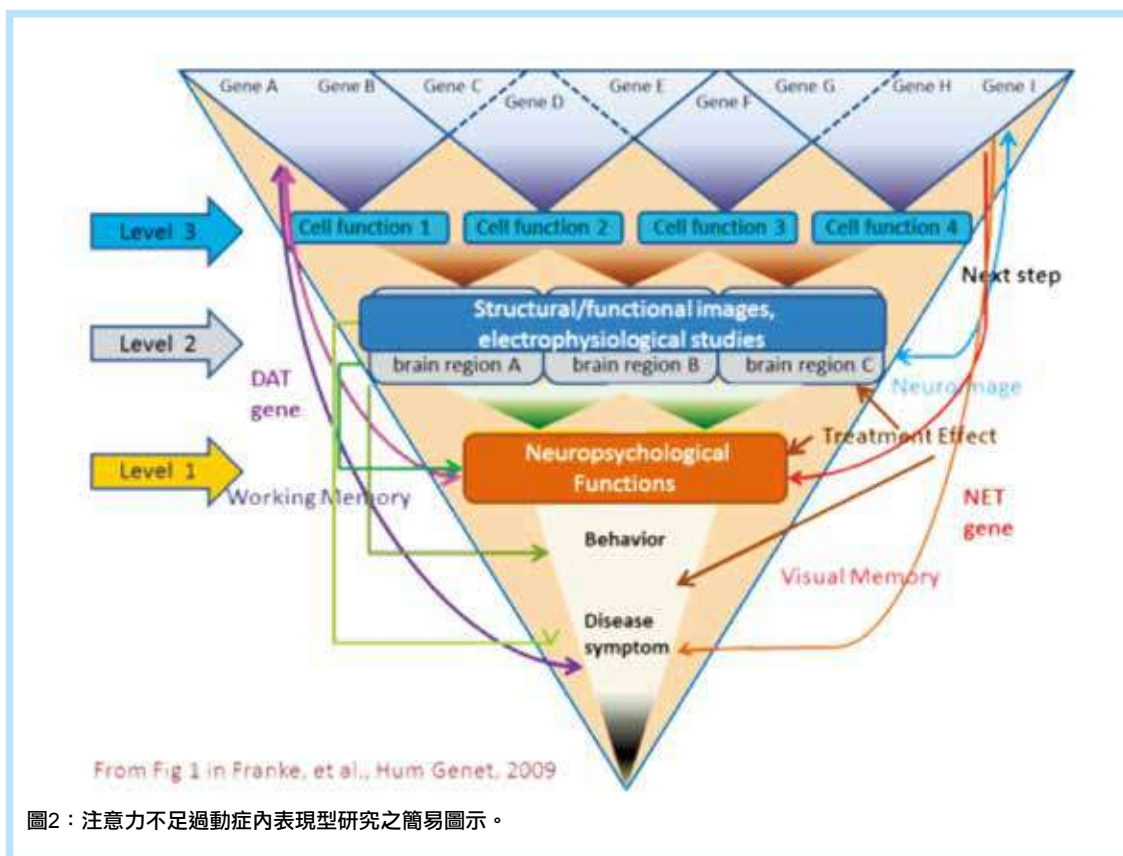


圖2：注意力不足過動症內表現型研究之簡易圖示。

基因學與內在性表現型研究

我的研究團隊先前針對部分自閉症患者進行先導研究，初步的發現證實國內之自閉症族群確有與其疾病相關之基因體套數變異（CNVs）存在，因此激勵我們致力於發現更多和自閉症有關CNVs，配合全基因體掃描加上內表現型的研究，以期將基因的研究發現轉譯為未來臨床篩檢的應用，並發展自閉症的有效治療方式。此一先導研究的成果已發表在國際期刊：（1）採用Array CGH從44位自閉症患者找出二位男性患者有de novo subtelomeric deletion of ~ 6.8 Mb在 4q35.1-35.2以及de novo terminal deletion of ~2.4 Mb在8p23.2-pter，並以FISH和RT-qPCR驗證之[Chien et al., 2010]；（2）一名男性自閉症患者遺傳性染色體套數變異之檢測結果支持雙位點及複合式異型性遺傳之自閉症理論模型[Gau et al., 2012]；（3）FOPX1基因表現的增加與自閉症類疾患的關聯性[Chien et al., 2013a]；（4）自閉症之候選基因-DLGAP2的外顯子區域定序之分子遺傳研究[Chien et al., 2013b]；（5）臺灣帶有染色體變異之自閉症患者研究[Liao et al., 2013]。經由研究發現建立Dlga2（Molecular Autism, 2nd review），Fbxo25, Arhgef10的基因變異小鼠模型，正在進行行為、神經解剖、電生理、電生化特性，了解自閉症可能的病因，期待能開發治療自閉症的標靶藥物。

過動症研究發現患有過動症的兒童及青少年有較差的神經認知功能，包括持續專注力、清醒度、認知衝動性、反應時間、反應時間ex-Gaussian分佈的 σ 值與 τ 值、視覺空間記憶、時間知覺和多面向的執行功能（e.g.工作記憶、認知彈性、計畫和問題解決）（e.g., [Gau et al., 2009; Hwang et al., 2010]）。內表現型研究（圖2）進一步發現未患過動症的手足也有較異常的執行功能[Gau and Shang 2010]、視覺記憶[Shang and Gau 2011]、時間複製雙重作業[Hwang Gu et al. 2013]、快速視覺處理[Gau and Huang, 2013]和lex-Gaussian分佈的 τ 值[Liu et al. 2013]]，因此顯示這些神經認知的功能，可成為過動症內在表現型。進一步以家族個案控



圖3：腦影像研究團隊：第一排左起周泰立老師、曾文毅老師、高淑芬老師。

制關聯性分析探討這些神經認知功能和基因變異的相關性，發現DAT1基因變異是和過動症的不專心亞型、不專心症狀[Shang et al. 2011]以及工作記憶缺失[Shang and Gau, 2013]有關；SLC6A2基因變異不僅和過動症有關也和視覺記憶障礙有關[Shang et al., 2014]。

腦影像學研究

和曾文毅教授及周泰立老師合作（圖3）在4年內蒐集自閉組、過動組、正常組各100多位孩童的擴散頻譜磁共振造影（DSI）、休止功能磁共振造影（rsfMRI）及功能性磁共振造影等腦影像資料，已發表6篇在國際期刊，另有數篇審核中。首先，以DSI Tractography發現自閉症青少年在社會認知和語言相關之三條長距離連結（cingulum, arcuate fascicule, and uncinate fascicule）並無左側化，且連結大腦兩側的胼胝體纖維束的完整性較差[Lo et al. 2011, 圖4 (A)]；在語言神經網絡的腹側纖維束（弓狀束與上縱束）及背側纖維束（額枕下束與下縱束）兩側的腦區活性較低。

以DSI tractography研究額葉紋狀體神經迴路相關的注意力功能及多項執行功能。同時，在

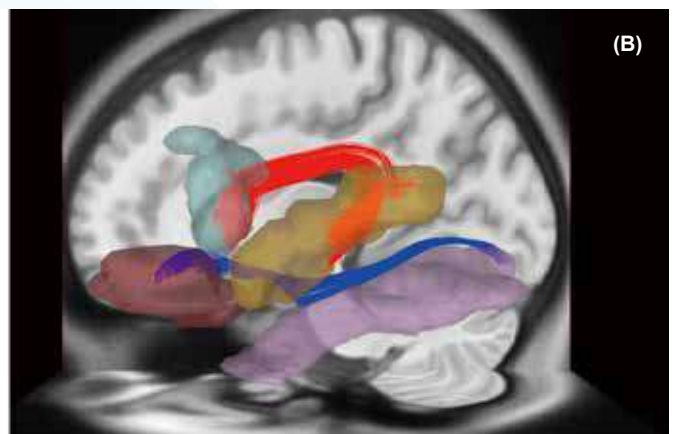
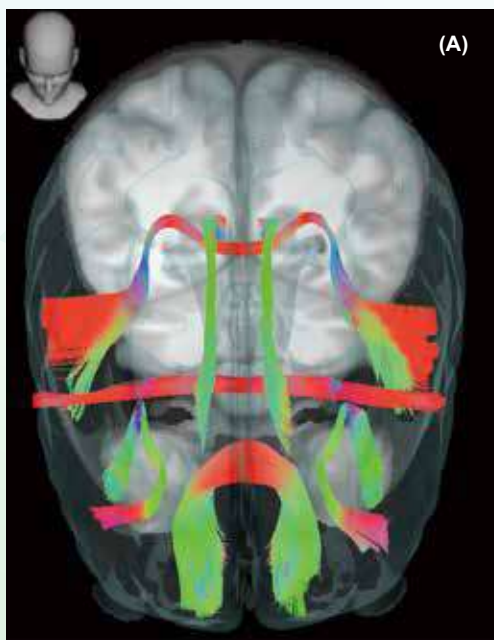


圖4：與自閉症相關的(A)社交神經網絡：扣帶回、鉤狀束與相關胼胝體；(B)語言神經網絡：弓狀束與上縱束及額枕下束與下縱束。

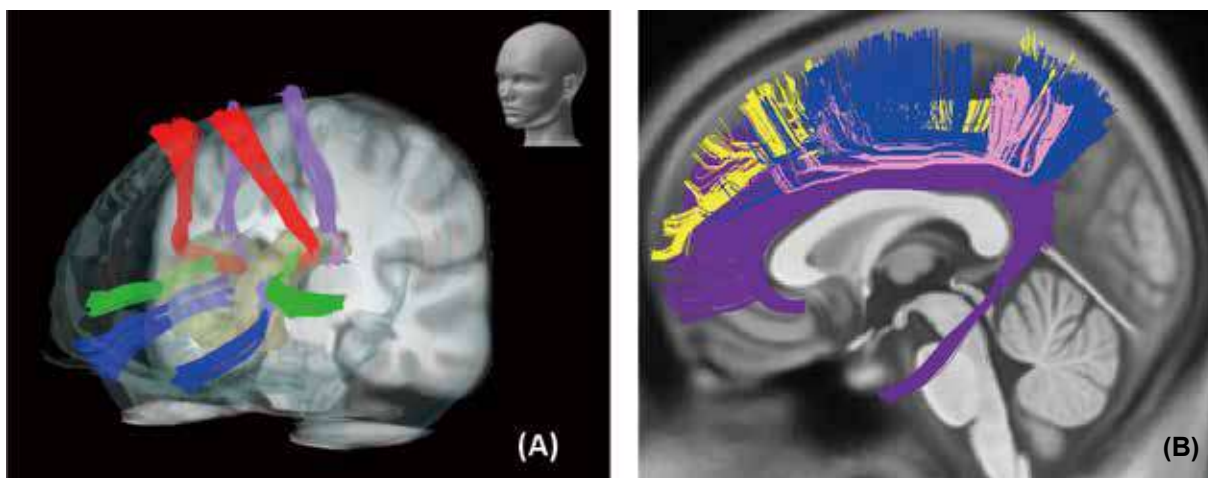


圖5：與注意力不足過動症（ADHD）有關：(A)兩側各四束額葉紋狀體投射神經纖維束；(B)上縱束與扣帶回神經纖維束。

ADHD的腦影像學研究也有許多重大的成果。我們的研究發現兒童ADHD在兩側額葉紋狀體的神經路徑均有細微結構完整性的缺損，並且臨床症狀及持續注意力障礙與額葉紋狀體神經路徑的缺損呈現顯著相關，因此我們的研究結果支持了額葉紋狀體神經路徑完整性的缺損，是導致ADHD的臨床症狀和持續注意力障礙（Wu et al. 2013）及執行功能障礙（Shang et al. 2013）的原因；最近，我們也以DSI tractography研究ADHD孩童反應時間變異性（以ex-Gaussian分布的 σ 值與 τ 值來代表）背後的神經機轉，發現ADHD孩童反應時間的 σ 值與 τ 值與扣帶迴神經束的白質完整性有顯著關聯，健康發育孩童的 σ 值與 τ 值則與額葉紋狀體神經路徑的結構完整性有顯著相關。我們的研究成果顯示，反應時間變異性在ADHD孩童與健康發育孩童身上有不同特異的神經機轉（Lin et al. 2013, 圖5）。

在兒童精神醫學領域努力這麼多年，我以這些珍貴的研究成果和對國際事務的付出，在國際上不少專業領域學術組織扮演重要的角色，甚至擔任核心委員。例如：國際精神流行病學聯盟（IFPE）的理事、亞洲及國際兒童青少年精神醫學會（ASCAPAP、IACAPAP）的通訊主編、以及東亞文化精神醫學臺灣秘書長。同時也在多個國際研討會擔任學術委員，例如：今年注意力不足過動症學術研討會、IACAPAP年會、明年在德國舉辦的IFPE年會…等等，也多次應邀在國際會議特別演講，譬如：2013年7月在愛爾蘭舉行的歐洲兒童青少年精神醫學年會（ESCAP）開幕的Keynote演講、同年9月在沙烏地阿拉伯舉行的亞洲大洋洲兒童神經學年會（AOCCN）、以及在印度舉辦之亞洲兒童青少年精神醫學年會（ASCAPAP）；在接觸這麼多國家、也讓這麼多國際上的專家學者了解我們在國內所執行的研究成果的過程中，我經常受到各國學者的驚訝眼光，認為我們在如此有限的資源下，竟能收集到這麼豐富且完整的資料，簡直不可思議，甚至提出與本團隊合作的意願。但環境已是如此，我們只能付出更多的心力與體力來彌補先天上不足，並對我們相較於其他國內學者較優渥的學術資源更加珍惜。

本團隊的研究成果（包括此基因影像報告）來自我與個案長期累積的良好關係、以及對這些個案家庭的責任感與使命感使然，這些成果更突顯了臨床和研究結合的重要性。我們未來5年將致力於自閉症的CNVs分析結果發表、與國際合作進行自閉症及ADHD的next-generation sequencing分析，並持續進行自閉症及ADHD的影像基因學分析和發表。📖（本期專題策畫／醫學檢驗暨生物技術學系方偉宏教授&健康政策與管理研究所鄭雅文教授）

參考文獻：

- [1] Chien WH, Gau SS, Chen CH, Tsai WC, Wu YY, Chen PH, Shang CY, Chen CH. (2013a): Increased gene expression of FOXP1 in patients with autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 4:23. doi: 10.1186/2040-2392-4-23.
- [2] Chien WH, Gau SS, Liao HM, Chiu YN, Wu YY, Huang YS, Tsai WC, Tsai HM, Chen CH. (2013b): Deep exon resequencing of DLGAP2 as a candidate gene of autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 4:26. doi: 10.1186/2040-2392-4-26.
- [3] Chien WH, Gau SS, Wu YY, Huang YS, Fang JS, Chen YJ, Soong WT, Chiu YN, Chen CH. (2010): Identification and molecular characterization of two novel chromosomal deletions associated with autism. *Clin Genet* 78:449-56.
- [4] Gau SS, Chiu CD, Shang CY, Cheng AT, Soong WT. (2009): Executive function in adolescence among children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Taiwan. *J Dev Behav Pediatr* 30:525-34.
- [5] Gau SS, Huang WL. (2013): Rapid visual information processing as a cognitive endophenotype of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med* 8:1-12.
- [6] Gau SS, Liao HM, Hong CC, Chien WH, Chen CH. (2012): Identification of two inherited copy number variants in a male with autism supports two-hit and compound heterozygosity models of Autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*.
- [7] Hwang SL, Gau SS, Hsu WY, Wu YY. (2010): Deficits in interval timing measured by the dual-task paradigm among children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 51:223-32.
- [8] Liao HM, Gau SS, Tsai WC, Fang JS, Su YC, Chou MC, Liu SK, Chou WJ, Wu YY, Chen CH. (2013): Chromosomal abnormalities in patients with autism spectrum disorders from taiwan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 162:734-41. doi: 10.1002/ajmg.b.32153.
- [9] Shang CY, Gau SS. (2013): Association between the DAT1 gene and spatial working memory in attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 6:1-13.
- Shang CY, Gau SS, Chiang HL. (2014): Association between the SLC6A2 gene and visual memory in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry* (under review).



高淑芬小檔案

現任臺大醫院精神醫學部主治醫師/主任，本校精神科、臨床醫學研究所、腦與心智科學研究所、職能治療學系暨研究所、心理學系暨研究所、及流行病學預防醫學研究所教授。國小想當老師、國中想當居禮夫人、高中多病想當醫生，現在都做到了。高淑芬熱愛兒童青少年精神醫療的臨床、研究及教學，對於提升父母及老師的教養知能不遺餘力，除了常態性大眾演講，今年也出版《家有過動兒》。研究的主題為注意力不足過動症、自閉症、睡眠及藥物流行病學，已發表上百篇國際學術論文，數十次受邀國際學術研討會專題演講。目前正在執行自閉症及注意力不足過動症的臨床、行為神經心理學、神經生理學、腦影像學及基因學研究，期待找到病因及機制、發展有效的治療模式。