

自閉症類群

賴孟泉^{1,2} 高淑芬^{2,3}

劍橋大學自閉症研究中心¹ 臺大醫學院附設醫院精神醫學部² 臺大醫學院精神科³

美國精神科醫師 Leo Kanner 在 1943 年發表「Autistic disturbances of affective contact」一文，描繪其所謂患有「early infantile autism」的 11 位兒童，他們共同的特色是：缺乏與他人的情感與社交接觸、明顯的語言功能障礙、極端拒斥改變其常規、著迷於操弄特定物件卻非依其功能使用、以及卓越的機械記憶(rote memory)和視覺空間能力等。隔年奧地利小兒科醫師 Hans Asperger 以德文發表「Die Autistischen Psychopathen im Kindesalter (‘Autistic psychopathy in children’)」一文，描述四位以怪異不適切社交行為(缺乏同理心、幾乎沒有建立友誼的能力、單向的會話)、語言基本功能正常但語用有異、對特殊興趣強烈執迷、及運動笨拙(motor clumsiness)為特徵的男孩。Kanner 的描述引領了整個英語世界對於「自閉症(autism)」概念的建構，而 Asperger 的發現則遲至 1981 年才由英國精神科醫師 Lorna Wing 引入英語世界，卻在過去二十多年來對於「自閉症類群(autism spectrum)」及「亞斯柏格症(Asperger’s syndrome)」概念的確立產生深遠影響。承接過半世紀的心理學及精神醫學研究，當代學者及臨床工作者對於「自閉症類群」的定義及診斷已頗有一致的共識，也已建立若干臨床評估及介入模式。而在釐清其發展機轉的漫長過程裡，不僅刺激基因研究的深入探索，也激發「社會情緒認知神經科學(social affective cognitive neuroscience)」蓬勃進展。本文將回顧關於自閉症

類群之基礎及臨床研究的主要面向。

自閉症類群的臨床表現、診斷、以及定義

雖然在目前的精神醫學診斷及統計手冊第四版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, DSM-IV)以及國際疾病分類第十版(International Classification of Diseases, 10th edition, ICD-10)之中，「廣泛性發展障礙症(pervasive developmental disorders, PDD)」包括了自閉症(autistic disorder)、亞斯柏格症(Asperger’s syndrome)、非典型自閉症(atypical autism)或待分類之廣泛性發展障礙症(PDD, not otherwise specified, NOS)、雷特氏症候群(Rett’s syndrome)、及兒童期崩解症(childhood disintegrative disorder)五者，目前共識所指稱的自閉症類群障礙(autism spectrum disorders, ASD)僅包括前三者。這是因為雷特氏症候群和兒童期崩解症雖然與其他三者有類似的行為特徵，但在病程發展上卻相當不同。DSM 和 ICD 系統延續英國 Michael Rutter 醫師的概念[1]，從 DSM-III 開始即以三大核心面向歸類自閉症的行為特徵：(1)社交能力發展障礙，包括使用非口語行為進行互動之能力、同儕關係、情緒及興趣之分享、社交相互性、社會判斷等；(2)溝通能力發展障礙，包括口語能力、表達性語言及會話、語用、

Title: The Autism Spectrum

Authors: Meng-Chuan Lai^{1,2}, Susan Shur-Fen Gau^{2,3}; ¹Autism Research Centre, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom, ²Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital, and ³Department of Psychiatry, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan.

Key Words: autism, autism spectrum, autistic disorder, Asperger’s syndrome, autism spectrum disorders

通訊作者聯絡處：賴孟泉，劍橋大學自閉症研究中心(Autism Research Centre, Douglas House, 18B, Trumpington Road, Cambridge CB2 8AH, United Kingdom)。Email: mcl45@cam.ac.uk

想像及社交模仿遊戲、姿勢動作，以及具有重複、刻板或特異語言等；(3)侷限、刻板及重複之行爲，包括對刻板或侷限興趣的執迷、固執性、堅持某些生活慣例或儀式、刻板重複的動作、對物件部分之執迷、強烈的特定感官知覺偏好等。自閉症患者在三個面向都必須有相當程度的症狀，且特徵必須在三歲之前即已存在；亞斯柏格症患者在社交及刻板行爲兩向度都需要有足夠症狀，但不需有溝通向度之缺損，且必須沒有一般性的語言及認知(智能)發展障礙；非典型自閉症者則為僅具有三向度症狀中之部分行為表現、且未達自閉症或亞斯柏格症的標準，或是症狀遲發者。

然而這樣的「類別式(categorical)」診斷概念並非完全被接受，幾個重要的現象激發對於自閉症診斷觀念的反省。首先，自閉症類群內具有高度的異質性(尤其是存在有由不同症狀種類及強度組合而成的非典型自閉症)[2]，患者親屬儘管未達診斷標準、但經常具有某些自閉症特質而構成「廣泛自閉症表現型」(broader autism phenotype)，且自閉症相關行為與認知特徵似乎在人口之中以光譜分佈存在著[3]，這些現象均指向：自閉症並非有或無的二分，而是各向度特徵以光譜的方式分佈在一般人口之中，組合而形成多種表現型。這種「向度式(dimensional)」的觀點也為計量遺傳學的研究所支持[4]。立基於此，英國學者 Simon Baron-Cohen 提出「自閉症類群狀態(autism spectrum conditions, ASC)」的概念，概稱具有較強烈自閉症相關認知行為特徵的群體，而其不必然有功能障礙。在其中確有功能障礙者，則可以歸類為 ASD。目前正在修訂中的 DSM-V，也擬採用 ASD 的概念，並以向度式的觀點作診斷[5]。

其次，究竟有多少種向度存在於 ASC 之中？近十年的研究顯示應以「社交溝通」與「侷限刻板行為」兩向度來描繪，此即正擬訂中的 DSM-V 觀點[5]。但另一方面，情緒向度(例如缺乏情感同理的能力)的特徵在診斷標準中未被明確註明，感官知覺向度(例如過高或過低的基礎層次感官敏感性)的特徵也為診斷準則所忽略；此外，發展上運動笨拙的情況未被提及但卻不罕見，而語言能力(語言結構面的能力，而非和社交相關的溝通面向)經常被發現和一般智能(intelligence)相關。有鑒於此，

英國學者 Jill Boucher 認為應當以更多向度來理解 ASD 的個體差異性，包括互動(即社交-情緒-溝通)、刻板重複行為及缺乏想像力、感官知覺、運動、以及語言-智能等向度[6]。然而綜觀這多種向度，美國學者 Nancy Minshew 及 Matthew Belmonte 分別認為均源於複雜訊息傳導整合的問題，在神經生物學上以「偏常聯結(aberrant connectivity)」為特徵(詳見後文)，因此或許訊息傳導整合才是最基本的向度[7-8]。

流行病學

目前關於 ASD 的流行病學研究主要聚焦於兒童族群。過去半世紀，在西方國家自閉症的點盛行率似乎有逐漸上升之趨勢；這可能源於診斷標準的改變、專業人員及父母的覺察辨識度提高、或是其他環境相關因素。總結而論，其點盛行率約在每萬人 10 至 20 人之間，男女比約為 4-5:1[9]。然而若是考慮所有 ASD，則點盛行率估計可高達每萬人 116 人[10]至 157 人[11]。目前尚未有關於 ASD 在成年人點盛行率的研究發表。亞洲的初步回顧研究顯示當前的自閉症點盛行率約在每萬人 14.8 人[12]。目前台灣尚無盛行率報告。

在 ASD，尤其是自閉症患者較易患有其他神經或遺傳疾病，例如癲癇症(20-30%) [13]，其好發年紀之兩高峰為分別為兒童早期及青春前期；約 10% 同時罹有其他遺傳症候群，最常見者為 fragile X syndrome 與 tuberous sclerosis complex，此外還包括 Angelman syndrome (maternally inherited 15q deletions)、phenylketonuria 等[14]。

ASD 患童有很高的比例同時呈現一種(70%)或兩種以上(41%)其他精神疾患，最常見為社交畏懼症(29%)、注意力不足過動症(28%)、對立反抗障礙(28%)[15]。而成年 ASD 患者也經常共病有情緒障礙症(53%)、焦慮症(50%)、注意力不足過動症(43%)、強迫症(24%)、慢性抽搐症(20%)、物質濫用或成癮(16%)、或是精神病(12%)等[16]。以上顯示對於 ASD 患者的診療，在神經學、遺傳學、及精神醫學層面的評估與介入均極為重要。

篩檢

以自閉症而言，大部分核心症狀在二至三歲即可為父母或醫療人員所辨識，而三至五歲間症狀通常已相當明顯，尤其是在社交及溝通向度，例如語言發展遲緩、非口語表達少或品質不佳、社交情緒互動性差、與同齡兒童不易或少建立互動關係等。但在一般語言發展正常的情況下(例如亞斯伯格症或非典型自閉症)，有可能因而延遲辨識。家庭醫師或小兒科醫師在為幼兒進行定期發展評估的時候，需要常規評估語言、社交、及情緒層面的發展，若有遲緩則應轉介兒童精神科進行更詳細且特定的早期療育評估。

篩檢三至五歲兒童，英文工具有 Early Childhood Inventory-4、Social Communication Questionnaire (SCQ)、Autism Behavioral Checklist (ABC)等具有良好信效度之量表；中文版 SCQ(為 Western Psychological Services, WPS 之版權)已為高淑芬及吳佑佑醫師之研究團隊翻譯使用於研究。此外，張正芬教授之團隊亦已發展本土篩檢量表「自閉症兒童行為檢核表」，其學齡前版本可用於篩檢評估。在學齡兒童之篩檢，除 ABC 及 SCQ 仍可應用外，英文工具亦有 Asperger's Syndrome Diagnostic Scale、Autism Spectrum Quotient-child version (AQ-child)、Childhood Autism Spectrum Test (CAST)可使用；而中文版 AQ-child 及 CAST 可由英國劍橋大學自閉症研究中心之網站(<http://www.autismresearchcentre.com/tests/default.asp>)免費下載使用；此外，張正芬教授與吳佑佑醫師共同編製的「高功能自閉症/亞斯伯格症行為檢核表」也適用於篩檢。

目前篩檢 ASD 最大的挑戰在於兩歲之前的症狀是否能夠被敏感且特定地檢出。美國小兒科醫學會建議所有 18 至 24 個月大的幼兒均須篩檢是否可能患有 ASD，但關鍵議題在於(1)我們對於兩歲之前的症狀表現瞭解多少？(2)目前有合適於兩歲前幼兒的篩檢工具嗎？以及(3)對於兩歲前的幼兒，可以提供怎樣的介入？下文討論前二議題，第三議題則在「介入」一節討論之。

晚近的回溯研究(主要為家庭錄影帶分析)[17]及前瞻研究(自閉症嬰兒手足追蹤研究)[18]發現，後來被診斷為 ASD 的幼兒，在 12 至 18 個月的嬰兒時期即有以下一種向度以上的發展缺損或遲緩

[19]：(1)視覺，包括視線追蹤及注視物體的特異性，並且花較多時間檢視物體；(2)運動，包括活動量較低、粗動作及精細動作發展較慢、以及特異的作態動作(motor mannerism)；(3)遊戲，包括動作模仿的發展遲滯、少玩玩具、以重複的動作使用玩具；(4)社交溝通，包括眼神注視、對名字的反應、模仿、社交微笑、反應性、社交興趣及情感等的特異性，以及較少表達正向的情緒；(5)語言，包括嬰兒語(babbling)(尤其是一來一往的社交性嬰兒語)、語言理解及表達、及姿勢動作的發展遲緩；以及(6)一般認知的發展遲緩。此外，患童的症狀在出生時並不存在，而是隨著發展，關鍵的社交溝通行為(例如眼神注視臉部、具有分享性的微笑、對他人的口語表達、社交性的互動等)逐漸偏離正常發展軌跡：在六個月大的時候和正常發展幼童仍無法區分，但 12 個月時已較正常幼童為低，此後這些行為出現的頻率持平或下滑，較之正常兒童的持續增加偏離更遠[20]。因此，後來被診斷為 ASD 的幼童，其社交溝通能力的偏常在 12 個月之後即可能被覺察，且這些能力在出生後兩年內「退化」的情況可能比以往我們所認知的更加普遍。

目前適用於三歲以前幼兒的篩檢工具包括 Checklist for Autism in Toddlers (CHAT)、Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)、Infant Toddler Checklist (ITG)、Screening Tool for Autism in Two-Year-Olds (STAT)、Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (ESAT)、Quantitative Checklist for Autism in Toddlers (Q-CHAT)等。然而由於幼童所呈現的症狀表現隨時間演進的變化度大，且症狀並非特定於 ASD(也可能是其他發展障礙的表現，例如語言發展障礙等)，以至於在兩歲前下的診斷仍有可能變動。因此，密切追蹤患童的發展非常重要，不應在早期下了診斷後即認為往後不需再作鑑別、或是認為診斷不會再變動[19]。

臨床評估

由臨床醫師進行的正式臨床診斷是診斷 ASD 的黃金標準，必須綜合父母或主要照護者對個案各層面發展的報告、與個案直接的互動觀察、以及個案在家庭以外場合的行為表現(例如學校老師的報

告、學習表現、甚至直接觀察在課堂上學習及與同儕互動的狀況等)才能達成。問卷與篩檢工具、及生物學層面檢查都僅是輔助臨床診斷的工具。臨床評估可以概分為行為認知發展評估、以及醫療評估兩個層面。

在行為認知發展評估方面，基本要進行的是以下五種核心層面(1)父母或主要照顧者的面談與量表施測；(2)直接互動觀察；(3)一般智能評估；(4)語言評估；以及(5)適應行為評估。必要時，可進一步安排以下評估(6)神經心理學測驗，著重各注意力層面、執行功能、以及社會認知等；(7)學習功能及表現；(8)精神疾病共病之狀況；(9)個案所處的學校、家庭及社區之狀況[21]。

臨床及研究的工具簡述如下：

一. 主要照顧者的診斷面談

由美國學者 Catherine Lord 及英國醫師 Michael Rutter 等人研發的 Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)是種半結構式面談，也是目前 ASD 研究的標準診斷工具。除此之外，由英國精神科醫師 David Skuse 發展的 3Di (Developmental, Dimensional and Diagnostic Interview)是電腦化的半結構式面談，目前正在文化當中。

二. 個案的互動觀察

最常使用的是 Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)，由 Lord 及 Rutter 等人所研發，是種半結構式工具，依個案年齡及語言能力可選用四種評估模組之一進行，藉由各種互動活動引發個案的最佳社交溝通；ADI-R 和 ADOS 都需要接受正式訓練達到良好信效度方能使用，高淑芬及吳佑佑等人翻譯之中文版 ADI-R 及 ADOS 已被原出版社(WPS)認證為國際唯一的中文版本。此外，Childhood Autism Rating Scale (CARS)也是國內常使用的觀察工具。目前仍少有針對成人的標準化診斷工具，由英國學者 Simon Baron-Cohen 等人所研發的 Adult Asperger Assessment 是少數針對成人或青少年才懷疑為亞斯柏格症者的確診工具。

三. 智能評估

需要依據個別狀況，選用最適合的測驗(及其內部的模組)進行；所謂「最適合」的意涵是，選用的測驗組合需同時切合個案的生理年齡及發展

年齡，具有廣泛的標準化分數(尤其是往較低的方向)，並且能夠分別評估口語及非口語能力。在嬰幼兒，Bailey Scales of Infant Development-II 以及 Mullen Scales of Early Learning 都是常用的工具，其中後者所能施測的年齡更廣、涵蓋範圍更完整、且能夠分別評估口語及非口語能力，因此在歐美國家較 Bailey 測驗更常用於評估 ASD 患童。學齡前兒童可使用 Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)。對於具有口語能力的學齡兒童，Wechsler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV)是最常使用的標準化工具，此外 Stanford-Binet Intelligence Scale-5 也經常使用。智能評估除了對於預測長期預後非常重要外，所顯現個案能力的長處及弱項(不一致的各智能向度表現)也有助於設計個別化介入計畫。

四. 語言評估方面

語言治療師能夠針對表達及理解層面評估個案的能力，包括語音、語法、語意、音韻、及語用等層面。表達性語言的程度和智能兩者，是和長期預後息息相關的預測因素。

五. 適應行為

評估個案的適應行為不僅和智能障礙的鑑別有關，更有助於瞭解個案如何應用其認知特性解決生活問題，因此對於個別化介入的設計而言非常重要。目前最常使用的工具是 Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS，文蘭適應行為量表中文編譯版，心理出版社)，評估溝通、日常生活技能、社會化、以及運動功能等面向的適應功能。

六. 進階評估

神經心理學評估可以藉由辨明個案各種認知功能的長短處，以協助瞭解在生活及學習上的困難並設計解決策略。首先需要評估注意力的維持、轉換及聚焦，除了從臨床觀察與受測表現去評估外，針對同時患有注意力不足過動症的個案亦可施予 Continuous Performance Test。Wisconsin Card Sorting Test(或類似測驗)評估認知彈性/轉換，Tower of Hanoi/Tower of London 評估(視覺空間)計畫能力，此兩者是在 ASD 最普遍出現的執行功能障礙。對於較年幼(3 至 12 歲)的兒童，亦可以使用 NEPSY 神經心理測驗模組來評估。在研究上，最適合的工具則是 CANTAB 神經心理學測驗模組。

社會認知功能的評估有助於瞭解個案的社交溝通能力及困難所在，但國內目前仍缺乏此類標準化工具。學業功能的評估則有助於協助教師擬定個別化教育計畫，著重以個案的長處來輔助學習。校園、家庭及社區脈絡的評估亦有助於擬訂個別化介入計畫，並可對照顧者提供必要的協助。

在醫療評估方面，除了例行評估精神疾病共病狀況，並篩檢其他發展障礙及癲癇症外，更需要評估個案是否同時患有 fragile X syndrome 或 tuberous sclerosis complex 這兩種在 ASD 最常見的共病遺傳疾病。此外最近的研究指出，晶片式全基因體定量分析術(array CGH, 或稱為 chromosomal microarray analysis, CMA)較之傳統的染色體檢查及 fragile X 檢測，在 ASD 患童身上能夠更敏感地檢出位於許多自閉症相關基因上的微小缺失或重複，即「基因套數變異(copy number variation, CNV)」[22]。

發展機轉

已有充分證據顯示，自閉症類群是一種非典型的神經發展狀況。其發生機轉可以從基因、認知、以及貫串兩者的神經生物層面來分別探討。

在所有已知的神經精神障礙中，自閉症的遺傳率(即在所有表現型變異量中，可由基因所解釋的比率)最高(90%)；若家庭中已有一個小孩有 ASD，第二個小孩也有 ASD 的可能是一般人口盛行率的 20 至 50 倍[23]。目前的基因學證據指向為多基因遺傳，常見變異(common variant)及罕見突變(rare mutation)都牽涉在內，且個體差異性、也就是遺傳異質性(genetic heterogeneity)相當的高[24-25]。近年 CNV 研究，指出單個案家庭(simplex families)和多個案家庭(multiplex families)各自的遺傳機轉可能不同：前者有高達 7-10%具有全新發生(*de novo*)的 CNV，後者僅有 2-3%，而一般人口則僅有 1%[25]；這表示家族遺傳的、以及全新發生的這兩種變異都可能涉入 ASD 的發生機轉。此外，後基因(epigenetic)機轉也被認為扮演相當角色[26]。至於哪些基因最為相關，由 CNV 的關聯研究顯示，與神經元黏結(neuronal adhesion)和突觸聯結(synaptic connection)相關的若干基因，例如 NRXN1、CNTN4、NLGN1、ASTN2 等，以及和

ubiquitin pathway 相關的基因，例如 UBE3A、PARK2、RFWD2、FBXO40 等呈現高度相關[27]；目前最大規模的全基因體關聯研究更指出一種位於 cadherin 9 和 10 間區域的常見變異有統計上的顯著相關，而 cadherin 和神經連結性亦高度相關[28]。摘要整理而論，可能牽涉的基因除上述外，尚包括其他和神經連結及突觸結構相關者(例如 NLGN3、NLGN4X、NrCAM、RELN、NTRK1、SHANK3、CNTNAP2 等)，和 GABA-ergic 接受體相關者(例如 GABRB3、GABRG3、ABAT 等)，和 oxytocin 接受體相關者(例如 OXTR、AVPR1A)，和 serotonin 接受體相關者(SLC6A4)，和細胞骨骼相關者(TSC1/TSC2)，和基因調控相關者(例如 MeCP2、FMRP)，以及和性荷爾蒙相關者(例如 ESR2、CYP11B1)等等[24-25, 29]。總結而言，和突觸成熟及神經連結有關的基因與 ASD 的形成高度相關，而其他普遍(例如 GABA-ergic)及特定(例如 oxytocin)神經化學系統相關的基因也扮演重要角色。

從行為層面往下探究，認知是過去近半世紀自閉症心理學研究的主軸，也由此建構了幾項重要的心理學理論，闡明自閉症類群的認知特徵。這些理論可以概分為兩大類：領域特定(domain-specific)以及領域非特定(domain-general)；前者多數沿襲臨床神經心理學的傳統，以模組(module)觀點看待心智現象，後者則嘗試以少數的基本特徵解釋自閉症類群的多樣認知特質。「領域特定」的理論，共同的假設是自閉症類群包含多種向度：

第一，在互動(社交-情緒-溝通)向度方面，心智理論(theory of mind)或理解心智能力(mentalizing ability，即設想並理解他人信念、慾望、情緒的能力)的缺損在二十多年前即由英國學者 Simon Baron-Cohen 所提出[30-31]，這也是迄今對於自閉症者社會認知特徵最一致的描繪。然而一般兒童之心智理論形成約在四歲，而自閉症相關的行為認知特徵早在四歲之前即已出現，顯示心智理論缺損僅是自閉症類群的認知表現而非根源；此外心智理論與執行功能和表達性語言亦息息相關，是故也非自閉症類群認知特徵的唯一起源。有鑒於此，後續針對心智理論的前驅認知能力研究，先發現共同協調注意力(joint attention, JA，即個體協調

另一人之注意力、引導至第三物/人而共同注意之)的缺損是自閉症者更根源的認知特徵,尤其是主動引發共同協調注意力的能力(initiation of JA)[32];其次基於豐富的臨床證據及實驗發現,認為自閉症類群在互動層面的認知特徵可能更根本地源於支持雙人互動關係(dyadic relation)的能力不足,包括情緒辨識與處理的障礙[33-34]、模仿能力的缺損[35]、缺乏對社交刺激的趨向性[36]或動機[37]等。

第二,在執行功能方面,自閉症類群可有多樣的執行功能障礙,但常見之共同特徵是認知彈性及計畫能力的缺損[38];這能夠解釋許多重複刻板行為及語言特徵,也能部分解釋行為與學習的困難。

第三,在感官及知覺向度,英國學者 Uta Frith 及 Francesca Happé 提出弱中心聚合(weak central coherence)理論,認為自閉症類群者傾向於處理局部細節(local processing)而較不偏好處理整體(global processing),而一般人後者往往優於前者[39-40];加拿大學者 Laurent Mottron 認為自閉症者具有處理基礎層次感官知覺的優勢[41],可解釋其常見的感官知覺特徵。

第四,在語言功能,除了有理論認為和符號化能力或理解心智能力的缺損有關,美國學者 Helen Tager-Flusberg 也假設低功能自閉症其實是高功能自閉症或亞斯柏格症合併特定語言發展障礙的結果。

至於「領域非特定」的理論,以資訊處理的概念出發,認為自閉症類群所呈現的認知特徵(社會認知及執行功能缺損,伴隨基礎層次感官知覺的優勢)顯示其處理複雜資訊(complex information processing)的特殊性[7-8];而在腦連結的層次,可能為廣泛的低連結性[42]、局部高連結伴隨遠距低連結性[43]、或是腦區反應在時序同步化的問題(temporal binding deficit / synchronization deficit)[44-45]。功能性腦造影研究顯示,進行認知活動時,ASD 患者的腦部活動經常呈現廣泛性地低連結,尤其在於額葉和後方皮質結構的聯繫;但同時在視覺空間相關的皮質(頂葉-枕葉)卻有較高的連結性[46]。「特異/偏常連結」的概念不僅能銜接認知層次的理論、有日漸增多的實證腦造影研究支持,更呼應基因研究的發現,且在神經生物層次也有證據支持:在 ASD 神經解剖研究上最一致的發

現是「早期腦部過度生長」,即自閉症兒童的腦體積在出生時和一般兒童無異,但出生兩年內增長卻明顯較一般兒童快速,至 2 至 4 歲間已較一般兒童大 5-12%,更細密觀察發現此增生主要在杏仁核、顳葉及額葉(尤其是外背側及內側前額葉)[47];此外,額葉白質有提早髓鞘化的現象[48],而灰白質交界處的白質體積亦增加[49]。這些證據都指向早期(約始於六個月大,正好呼應症狀逐漸出現的年齡)腦部體積過度增長反應了神經細胞(尤其是興奮性神經元)數目過多、及局部神經纖維過分增生,兩者均可能導致長距離連結度下降。神經病理學的發現似乎也支持此概念:自閉症患者大腦皮質的縱向連結單位 minicolumn 較正常腦窄,而 minicolumn 周圍的抑制性神經元減少[50],理論上可能導致資訊傳遞時的側向抑制(lateral inhibition)不足,訊雜比下降,使得長距離資訊傳遞變差;此外,小腦較萎縮且 Purkinje 細胞數目減少[51],可能導致對深部神經核的抑制降低,使得小腦-視丘-皮質迴路的物理連結過強、導致功能連結過低,進而影響整個大腦的活化及生長模式[43]。

腦造影研究除了呼應「領域非特定」的認知理論外,也有相當多證據支持各種「領域特定」的理論,包括社會腦(social brain)(例如內側前額葉)的低活動呼應心智理論缺損[52]、梭狀迴(fusiform gyrus)的低活動呼應臉部辨識的困難[37]、鏡像神經系統(mirror system)的問題呼應模仿能力及動作(意圖)理解的困難[53]、杏仁核的功能變異呼應情緒理解以及情緒與認知銜接的困難[54]、額葉和後方皮質的低連結呼應較弱的由上而下(top-down)認知控制[55]等。基因配置導致特定腦區發展特異或功能改變,再加上神經元連結與生長的問題,使得 ASD 患者的腦在生命早期體積過分增長;反映在認知與行為上即是自閉症狀在兒童早期的表現;在發展上由於這些症狀存在,使得關聯於社交情緒溝通的腦區系統無法如一般兒童接受適當刺激而增長、並形成恰當的長距離連結,相對而言則可能偏向於倚靠較為局部的視覺空間腦區系統;長久下來,即形成腦區之間的特異連結性,反應在認知行為層次則是持續的困難與症狀。

介 入

迄今仍未有充分證據顯示能夠以藥物或其他生物療法改變 ASD 的核心症狀，但在同時存在其他神經精神疾患的情況下，藥物或其他生物療法不僅能夠治療共病狀態，亦能夠間接降低核心症狀因共病狀態而對個案生活及發展造成的負面影響。

教育與行為介入，是目前最具有實證研究證據顯示其效果者。針對核心症狀及整體發展，「應用行為分析(applied behavior analysis, ABA)」為最有效的介入架構，尤其若是能夠早期(在五歲之前)介入、且以一定強度及密度實行(每周二十小時以上、持續兩年以上)，則預後較好[56]。ABA 的根本精神在於，藉由對於個案行為與其脈絡的詳細記錄與分析，瞭解環境因素如何與個案互動而影響個案行為的展現，而由此分析設計並執行介入方案，以協助個案建立或削減行為，而提昇其發展與功能。需要評估者包括行為在怎樣的脈絡下出現、個案當下的動機因素、觸發行為的事件、行為的後果等；在 ASD 個案，標的行為包括語言及溝通、社交技巧、遊戲技巧、認知及學習、運動技能、獨立生活能力、以及問題行為等[57]。採用 ABA 取向的各類介入模式，可以區分為針對特定技能介入、以及完整介入等兩大類。

特定技能介入是依據所針對的目標技能區分，有圖畫交換溝通系統(Picture Exchange Communication System, PECS，針對無口語能力的兒童)[58]、口語產生器(Speech-Generating Devices, SGD)，針對無口語能力的兒童)[59]、自我管理(self-management，針對獨立生活技巧)[60]、正向行為支持(Positive Behavior Support，針對自主性及獨立性，培養正向行為而使其較問題行為更具功能性)[61]、功能性溝通訓練(Functional Communication Training，協助個案利用正向行為進行功能性溝通)[62]、相互模仿訓練(Reciprocal Imitation Training，在自然遊戲互動情境中訓練自發性社會模仿)[63]等。

完整介入模式則針對個案的所有發展面向、多時間密集介入。此類介入可續分為三類。O. Ivar Lovaas 使用「分次嘗試學習(discrete trial training, DTT)」方式進行密集訓練[64]，將複雜技巧分解為部分技巧(subskill)，然後以高度結構化且密集的方式訓練個案學會這些部分技巧，再將之組合為所欲

學得的複雜技巧；在此模式下，所需學習的技巧包括溝通、社交、認知、學業相關者等，每周需要 20 至 40 小時的訓練，總共需兩年以上。然而，過於結構化的訓練可能使學得的技巧無法類化至自然情境、甚至會更不頻繁地自發使用，因此臨床工作者進一步發展出強調在自然發生的情境下(例如遊戲、吃飯、洗澡、穿衣服)教學的模式，讓兒童的興趣成為引導學習的助力，使兒童成為學習的促發者，而教學者則從旁明確地促進並協助，且自然地增強其動機和企圖；此類介入模式包括關鍵反應訓練(Pivotal Responses Training, PRT)[65]、隨機教學(incidental teaching，例如[66])、自然情境教學(milieu teaching)[67]等。第三種取向則著重發展架構，教學目標的產生基於對兒童發展技能的評估(兒童當時的認知、溝通、社交、自我照顧、運動、遊戲等技能在發展上的程度)，而非僅基於對兒童行為之缺乏或過剩的評估，藉此設計適於個別兒童發展程度的個別化介入。此類取向中最著名的 Early Start Denver Model 是自閉症介入方案中，極少數經過隨機控制試驗證實其介入效果者(較控制組之智能及適應行為均較佳，且診斷從自閉症改變為 PDD, NOS 的比例較高)[68]；此外，此類取向尚包括強調關係的反應性教育(Responsive Teaching)——強調教導照顧者使用具反應性的(responsive)互動策略來處理兒童的個別發展需求[69]，以及同樣強調互動關係的地板時間(Floortime; Developmental Individual-Difference, Relationship-Based model)[70]——強調與兒童建立互動的、有情感交流的相處模式，著重兒童的功能性情緒發展、在感官調節處理及運動計畫能力上的個別差異、以及關係與互動，以期協助兒童建立並感受到自己的意圖性和互動性。

而除了 ABA 類別的介入模式外，亦有其他針對社交-情緒-溝通向度的治療模式，經實證研究驗證其效果。例如以隨機控制試驗檢測社交溝通介入效果的研究顯示，相對於僅採用一般 ABA 的控制組兒童(3 至 4 歲)，同時合併接受 ABA 與共同協調注意力(JA)或象徵遊戲(symbolic play, SP)訓練的兒童，在持續每天 30 分鐘共五至六周的訓練後，一年後的追蹤發現 JA 組及 SP 組兒童，除了其 JA、SP 本身以及親子互動較佳之外，更明顯較控制組

有更好的表達性語言能力；而對於介入前語言能力最低者，JA 組的最終語言能力比起 SP 組與控制組均明顯較佳[71]。這顯示對於自閉症幼兒而言，教導 JA 及 SP(尤其是前者)是有益而重要的。此外，亦有模式利用 ASD 患童的系統化(systemizing)傾向教導情緒辨識[72]及社交技巧[73]。而認知行為治療對於高功能自閉症或亞斯柏格症患者而言，亦能夠有效降低其焦慮症狀[74]。

至於在兩歲以前即被診斷(或有疑似診斷)之幼兒，關於介入療效的實證研究多數正在進行中。目前臨床建議認為，適用於較大兒童(例如三至五歲)的介入不宜直接套用到兩歲前幼兒身上，而必須依據幼兒的發展特性來調整或重新設計。例如，嬰幼兒高度倚賴在自然情境下觀察及親身體驗而學習，因此在自然情境社交遊戲之中的互動就非常關鍵；照顧者對於嬰幼兒的回應度(responsivity)及敏感度，例如是否能適時掌握嬰幼兒注意力所在並和他/她互動一起玩，是影響其學習及發展的關鍵；要著重由嬰幼兒主動引發的感官-運動探索；以及，協助他/她發展非口語溝通行為、及和其他嬰幼兒的互動遊戲[19]。對於兩歲前的嬰幼兒，無論是否屬於自閉症類群，進行介入時所應掌握的發展原則是共通的。

回顧與展望

在臺灣，自閉症類群的診斷及介入與兒童青少年精神醫學的發展同步，半世紀以來已經累積許多寶貴成果與經驗，在診斷與鑑別診斷、早期療育系統、介入計畫(例如台大醫院兒童心理衛生中心的日間留院療育模式)等方面均已與世界接軌相當；家長組織已行之有年，給予患童和照顧者極大的支持與協助；特殊教育系統更是對於介入的研究與實踐著力甚多。然而在流行病學、早期篩檢、及發展機轉(例如基因體、蛋白體、神經生物學、神經影像學、認知神經科學、認知與知覺心理學、社會心理學)等層面，仍然需要相當的努力方能急起直追。在臺灣的自閉症類群研究，能否如同在西方世界般深入影響社會情緒認知神經科學，為臺灣帶來本土化的(indigenized)社會情緒認知神經科學發展，亦令人期待。而由於自閉症類群是跨越一生的

發展議題，對於邁入成年期 ASD 患者的各層面支持與介入，乃至於辨識、診斷、協助至成年期方確診者，仍有相當的挑戰待有志之士一同努力。

推薦讀物

1. Rutter M: Diagnosis and definition of childhood autism. *J Autism Child Schizophr* 1978;8:139-61.
2. Wing L: The autistic spectrum: A guide for parents and professionals. London, UK: Constable & Robinson Ltd., 1975 / 1996.
3. Baron-Cohen S: The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci* 2002;6:248-54.
4. Happe F, Ronald A: The 'fractionable autism triad': a review of evidence from behavioural, genetic, cognitive and neural research. *Neuropsychol Rev* 2008;18:287-304.
5. American Psychiatric Association. DSM-5 Development: Proposed Revision for Autistic Disorder. 2010; Available from: <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=94#>
6. Boucher J: The autistic spectrum: Characteristics, causes and practical issues. London, UK: SAGE Publications Ltd, 2009.
7. Minshew NJ, Webb SJ, Williams DL, et al: Neuropsychology and neurophysiology of autism spectrum disorders. In: Moldin SO, Rubenstein JL, eds. *Understanding autism: From basic neuroscience to treatment*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group, 2006:379-415.
8. Baron-Cohen S, Belmonte MK: Autism: a window onto the development of the social and the analytic brain. *Annu Rev Neurosci* 2005;28:109-26.
9. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, et al: The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health* 2007;28:235-58.
10. Baird G, Simonoff E, Pickles A, et al: Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet*

- 2006;368:210-5.
11. Baron-Cohen S, Scott FJ, Allison C, et al: Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *Br J Psychiatry* 2009;194:500-9.
12. Sun X, Allison C: A review of the prevalence of Autism Spectrum Disorder in Asia. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2009;doi:10.1016/j.rasd.2009.10.003.
13. Tuchman R, Rapin I: Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 2002;1:352-8.
14. Moss J, Howlin P: Autism spectrum disorders in genetic syndromes: implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population. *J Intellect Disabil Res* 2009;53:852-73.
15. Simonoff E, Pickles A, Charman T, et al: Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:921-9.
16. Hofvander B, Delorme R, Chaste P, et al: Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 2009;9:35.
17. Palomo R, Belinchon M, Ozonoff S: Autism and family home movies: a comprehensive review. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27:S59-68.
18. Rogers SJ: What are infant siblings teaching us about autism in infancy? *Autism Res* 2009;2:125-37.
19. Zwaigenbaum L, Bryson S, Lord C, et al: Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants. *Pediatrics* 2009;123:1383-91.
20. Ozonoff S, Iosif AM, Baguio F, et al: A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:256-66.e1-2.
21. Ozonoff S, Goodlin-Jones BL, Solomon M: Evidence-based assessment of autism spectrum disorders in children and adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2005;34:523-40.
22. Shen Y, Dies KA, Holm IA, et al: Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2010;125:e727-35.
23. O'Roak BJ, State MW: Autism genetics: strategies, challenges, and opportunities. *Autism Res* 2008;1:4-17.
24. Persico AM, Bourgeron T: Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends Neurosci* 2006;29:349-58.
25. Abrahams BS, Geschwind DH: Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 2008;9:341-55.
26. Schanen NC: Epigenetics of autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet* 2006;15 Spec No 2:R138-50.
27. Glessner JT, Wang K, Cai G, et al: Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature* 2009;459:569-73.
28. Wang K, Zhang H, Ma D, et al: Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature* 2009;459:528-33.
29. Chakrabarti B, Dudbridge F, Kent L, et al: Genes related to sex steroids, neural growth, and social-emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and Asperger syndrome. *Autism Res* 2009;2:157-77.
30. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U: Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition* 1985;21:37-46.
31. Baron-Cohen S: *Mindblindness: An essay on autism and theory of mind*. Boston: MIT Press/Bradford Books, 1995.
32. Mundy P, Sullivan L, Mastergeorge AM: A parallel and distributed-processing model of joint attention, social cognition and autism. *Autism Res*

- 2009;2:2-21.
33. Hobson RP: Autism and the development of mind. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1993.
34. Baron-Cohen S: Autism: the empathizing-systemizing (E-S) theory. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1156:68-80.
35. Rogers SJ, Pennington BF: A theoretical approach to the deficits in infantile autism. *Development and Psychopathology* 1991;3:137-62.
36. Dawson G, Toth K, Abbott R, et al: Early social attention impairments in autism: social orienting, joint attention, and attention to distress. *Dev Psychol* 2004;40:271-83.
37. Schultz RT: Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci* 2005;23:125-41.
38. Hill EL: Executive dysfunction in autism. *Trends Cogn Sci* 2004;8:26-32.
39. Frith U: Autism: Explaining the enigma. Oxford, UK: Blackwell, 1989.
40. Happe F, Frith U: The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2006;36:5-25.
41. Mottron L, Dawson M, Soulières I, et al: Enhanced perceptual functioning in autism: an update, and eight principles of autistic perception. *J Autism Dev Disord* 2006;36:27-43.
42. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, et al: Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain* 2004;127:1811-21.
43. Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, et al: Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci* 2004;24:9228-31.
44. Brock J, Brown CC, Boucher J, et al: The temporal binding deficit hypothesis of autism. *Dev Psychopathol* 2002;14:209-24.
45. Uhlhaas PJ, Roux F, Rodriguez E, et al: Neural synchrony and the development of cortical networks. *Trends Cogn Sci* 2010;14:72-80.
46. Minshew NJ, Keller TA: The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Curr Opin Neurol* 2010;23:124-30.
47. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, et al: Mapping early brain development in autism. *Neuron* 2007;56:399-413.
48. Ben Bashat D, Kronfeld-Duenias V, Zachor DA, et al: Accelerated maturation of white matter in young children with autism: A high b value DWI study. *Neuroimage* 2007;37:40-7.
49. Herbert MR, Ziegler DA, Makris N, et al: Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann Neurol* 2004;55:530-40.
50. Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE, et al: Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006;112:287-303.
51. Courchesne E: Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7:269-78.
52. Wang AT, Lee SS, Sigman M, et al: Reading affect in the face and voice: neural correlates of interpreting communicative intent in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:698-708.
53. Iacoboni M, Dapretto M: The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:942-51.
54. Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, et al: The amygdala theory of autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:355-64.
55. Solomon M, Ozonoff SJ, Ursu S, et al: The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia* 2009;47:2515-26.
56. Vismara LA, Rogers SJ: Behavioral treatments in autism spectrum disorder: what do we know? *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:447-68.
57. Smith T, Scahill L, Dawson G, et al: Designing research studies on psychosocial interventions in

- autism. *J Autism Dev Disord* 2007;37:354-66.
58. Bondy AS, Frost LA: The picture exchange communication system. *Semin Speech Lang* 1998;19:373-88; quiz 89; 424.
 59. Schepis MM, Reid DH, Behrmann MM, et al: Increasing communicative interactions of young children with autism using a voice output communication aid and naturalistic teaching. *J Appl Behav Anal* 1998;31:561-78.
 60. Pierce K, Schreibman L: Multiple peer use of pivotal response training to increase social behaviors of classmates with autism: results from trained and untrained peers. *J Appl Behav Anal* 1997;30:157-60.
 61. Lucyshyn JM, Horner RH, Dunlap G, et al: Positive behavior support with families. In: Lucyshyn JM, Dunlap G, Albin RW, eds. *Families and positive behavior support: Addressing problem behaviors in family contexts*. Baltimore, MD: Paul Brookes, 2002:3-43.
 62. Durand VM: *Severe behavior problems: A functional communication training approach*. New York, NY: Guilford, 1990.
 63. Ingersoll B, Lewis E, Kroman E: Teaching the imitation and spontaneous use of descriptive gestures in young children with autism using a naturalistic behavioral intervention. *J Autism Dev Disord* 2007;37:1446-56.
 64. Lovaas OI: Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:3-9.
 65. Schreibman L, Koegel RL: Fostering self-management: Parent-delivered pivotal response training for children with autistic disorder. In: D. HE, Jensen PS, eds. *Psychosocial treatment for child and adolescent disorders: Empirically based strategies for clinical practice*. Washington, DC: American Psychological Association, 1996:525-52.
 66. McGee GG, Krantz PJ, Mason D, et al: A modified incidental-teaching procedure for autistic youth: acquisition and generalization of receptive object labels. *J Appl Behav Anal* 1983;16:329-38.
 67. Kaiser AP: How everyday environments support children's communication. In: Koegel LK, Koegel RL, Dunlap G, eds. *Positive behavioral support: Including people with difficult behavior in the community*. Baltimore, MD: Brookes, 1996:145-62.
 68. Dawson G, Rogers S, Munson J, et al: Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics* 2010;125:e17-23.
 69. Mahoney G, Perales F: Relationship-focused early intervention with children with pervasive developmental disorders and other disabilities: A comparative study. *J Dev Behav Pediatr* 2005;25:77-85.
 70. Greenspan SI, Weider S: *The child with special needs: Encouraging intellectual and emotional growth*. Reading, MA: Perseus, 1998.
 71. Kasari C, Paparella T, Freeman S, et al: Language outcome in autism: randomized comparison of joint attention and play interventions. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:125-37.
 72. Golan O, Ashwin E, Granader Y, et al: Enhancing emotion recognition in children with autism spectrum conditions: an intervention using animated vehicles with real emotional faces. *J Autism Dev Disord* 2010;40:269-79.
 73. Owens G, Granader Y, Humphrey A, et al: LEGO therapy and the social use of language programme: an evaluation of two social skills interventions for children with high functioning autism and Asperger Syndrome. *J Autism Dev Disord* 2008;38:1944-57.
 74. Wood JJ, Drahota A, Sze K, et al: Cognitive behavioral therapy for anxiety in children with autism spectrum disorders: a randomized, controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:224-34.