

การศึกษานำร่องผลของการกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก ในผู้ป่วยออทิสซึม

อนุวัตร อมตฉายา¹, นiramol พัจจนสุนทร², ณรงค์ เอื้อวิชญาแพทย์³, ชาญยุทธ์ สุภคณภิญโญ³, ศุภฤกษ์ จันทร์จรัสจิตต์⁴,
วรพล ฐลีจันทร์⁵, วิชุนันท์ เชื้อเจริญ⁵, นිරันตร์ เงินแย้ม¹, เบนจพร อารีเอื้อ¹, ภารดี เอื้อวิชญาแพทย์^{1*}

¹ภาควิชาสรีรวิทยา, ²ภาควิชาจิตเวชศาสตร์, ³ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
จังหวัดขอนแก่น 40002

⁴ภาควิชาวิศวกรรมไฟฟ้าและอิเล็กทรอนิกส์ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี จังหวัดอุบลราชธานี 34190

⁵ศูนย์การศึกษาพิเศษ เขตการศึกษา 9 อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40000

The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Autism: A Pilot Study

Anuwat Amatachaya¹, Niramol Patjanasontorn², Narong Auvichayapat³, Chanyut Suphakunpinyo³, Suparerk Janjarasjitt⁴,
Woraphon Thuleechan⁵, Wichunan Chueajaroen⁵, Niran Ngernyam¹, Benchaporn Aree-uea¹, Paradee Auvichayapat^{1*}

¹Department of Physiology, ²Psychiatry, ³Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002

⁴Department of Electrical and Electronic Engineering, Faculty of Engineering, Ubon Ratchathani University,
Ubon Ratchathani 34190

⁵Khon Kaen Special Education Center Region 9, Khon Kaen 40000

หลักการและวัตถุประสงค์: จุดประสานประสาทเจริญผิดปกติเป็นหนึ่งในสาเหตุที่น่าจะเป็นไปได้ของออทิสซึม ยังไม่มีรายงานผลของ tDCS ต่อความรุนแรงและคลื่นไฟฟ้าสมองในเด็กออทิสซึม วัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อประเมินความรุนแรง และคลื่นไฟฟ้าสมองหลังรักษาด้วย tDCS

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยออทิสซึมเพศชาย 8 ราย ได้รับการกระตุ้นสมองบริเวณ F3 1 ครั้ง ขนาด 1 มิลลิแอมแปร์ เวลา 20 นาที ทำการประเมินโดยแบบประเมินการรักษออทิสซึม (ATEC) คะแนนระดับความรุนแรงของอาการออทิสซึม (CARS) และวิเคราะห์ค่าความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟา (8-13 เฮิร์ตซ์)

ผลการศึกษา: คะแนน ATEC หลังรักษาลดลง ด้านสังคมวันที่ 7 (p=0.027) ด้านปัญหาสุขภาพและพฤติกรรมที่ 24 ชั่วโมง (p=0.035) และวันที่ 7 (p=0.021) และคะแนนรวมที่ 24 ชั่วโมง (p=0.025) ค่าเฉลี่ยความถี่สูงสุดแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมอง

Background and objectives: The abnormal synaptic maturation and connectivity is one of the possible etiologies of autism. There is still no evidence about the effect of tDCS on autism severity and autistic brain wave. Therefore, we aimed to study autism severity and brainwave after tDCS treatment.

Methods: Eight male autistic patients received 1 mA, 20 minutes anodal tDCS over the F3. Evaluation was performed by Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), Childhood Autism Rating Scale (CARS) and alpha peak frequency (8-13 Hz) analysis.

Results: Decreased ATEC score was found in social subscale on seven days post-treatment (p=0.027), in health and behavioral problem subscale on 24 hours (p=0.035) and seven days post-treatment (p=0.021) and total ATEC score on 24 hours post-treatment (p=0.025).

*Corresponding Author: Paradee Auvichayapat, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand E-mail: aparad@kku.ac.th

ช่วงคลื่นอัลฟาที่ F3 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.025$) ขณะที่ CARS มีแนวโน้มลดลงหลังรักษาทันที ($p=0.056$) และค่าคะแนนที่ลดลงมีความสัมพันธ์แบบแปรผันตรงกับความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟาที่ 24 ชั่วโมงหลังรักษา ($r=0.734$, $p=0.038$)

สรุป: tDCS อาจเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยออทิสซึมสมาธิที่ดีขึ้นจากการเพิ่มความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟา ส่งผลให้อาการทางคลินิกมีแนวโน้มที่ดีขึ้น

คำสำคัญ: การกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง การวิเคราะห์แถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมอง ออทิสซึม ระดับความรุนแรงของอาการออทิสซึม

There was a statistically significant increase in alpha peak frequency under the F3 ($p=0.025$) while there was a trend to have decreased CARS ($p=0.056$) at immediately post-treatment. In addition, decreased CARS was correlated with alpha peak frequency at 24 hours post-treatment ($r=0.734$, $p=0.038$).

Conclusion: tDCS may be a useful clinical tool in autism. We propose that the better concentration caused by the increment of alpha peak frequency result in tendency of autistic clinical improvement.

Keywords: Transcranial Direct Current Stimulation, Electroencephalogram, EEG spectral analysis, autism, Childhood Autism Rating Scale

สรินกรินทร์เวชสาร 2556; 28(3): 311-9 • Srinagarind Med J 2013; 28(3): 311-9

บทนำ

ออทิสซึม (Autism) เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการเจริญผิดปกติของระบบประสาท (neurodevelopment disorder)¹ ซึ่งในปัจจุบันยังคงไม่ทราบสาเหตุของความผิดปกติที่แน่ชัด² สาเหตุที่น่าจะเป็นไปได้คือการเกิดความผิดปกติของการเจริญของจุดประสานประสาท (synapse)³ อันส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการเชื่อมต่อของเซลล์ประสาท นอกจากความผิดปกติดังกล่าวแล้ว ออทิสซึมยังอาจเกิดจากความผิดปกติของการหลั่งซีโรโทนิน¹ และการเสียหายที่ของเซลล์กระจกเงา (mirror neuron)⁴⁻⁶ ในปัจจุบันยังคงไม่มีวิธีการรักษาออทิสซึมที่จำเพาะและทำให้หายขาดได้ การรักษาที่เป็นมาตรฐานคือการให้พฤติกรรมบำบัด⁷ ซึ่งอาจให้ผลที่ไม่น่าพอใจในบางราย นอกจากพฤติกรรมบำบัดแล้ว การรักษาโดยการให้ยาในกลุ่มของยารักษาโรคจิต (antipsychotics) ยาต้านซึมเศร้า (antidepressant) และยากระตุ้นประสาท (stimulant) ในรายที่มีอาการนอนไม่อยู่⁸ อาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse effect) ขึ้นได้ เช่น คลื่นไส้ ง่วงซึม กระวนกระวาย ปากแห้ง และเกิดปัญหาการนอนหลับ⁷

การกระตุ้นสมองแบบไม่รุกรานโดยการกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก (transcranial direct current stimulation; tDCS) เป็นหนึ่งในเทคนิคที่ไม่รุกรานทางสมอง (noninvasive brain stimulation technique) ที่ทำโดยใช้ไฟฟ้ากระแสตรงขนาดต่ำ (1-2mA) เพื่อปรับเปลี่ยนการทำงานของเซลล์ประสาท⁹ Schneider และคณะ ได้ใช้ขั้วบวก (anode) ของการกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกบริเวณ

dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) ด้านซ้ายขนาด 2 mA เป็นเวลา 30 นาที ศึกษาการปรับปรุงการสร้างประโยคในเด็กออทิสซึมซึ่งมีความบกพร่องทางภาษา (aphasia) จำนวน 10 ราย ภายหลังจากการกระตุ้นสมองทันทีในส่วน DLPFC พบว่าผู้ป่วยสามารถสร้างประโยคได้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$)¹⁰ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาใดกล่าวถึงผลการปรับปรุงอาการทางคลินิกรวมถึงกลไกการออกฤทธิ์ของการกระตุ้นสมองด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกในเด็กออทิสซึม ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกในการปรับปรุงอาการทางคลินิกโดยประเมินจากค่าคะแนนระดับความรุนแรงของอาการออทิสซึมในเด็ก (Childhood Autism Rating Scale; CARS) และประเมินประสิทธิภาพของการรักษาโดยแบบประเมินการรักษาออทิสซึม (Autism Treatment Evaluation Checklists ; ATEC) ร่วมกับความถี่สูงสุดของแถบพลังงานไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟา

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วยออทิสซึมที่ได้รับการวินิจฉัยจากจิตแพทย์เด็กและวัยรุ่นตามเกณฑ์ของ DSM-IV TR¹¹ จากคลินิกโรคระบบประสาทเด็ก คลินิกพัฒนาการเด็ก แผนกผู้ป่วยนอกกุมารเวชกรรม และคลินิกจิตเวชเด็กและวัยรุ่น แผนกผู้ป่วยนอกจิตเวช โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ผู้ป่วยที่ผู้ปกครองยินยอมให้เป็นอาสาสมัครในโครงการจะได้รับการชักประวัติและตรวจร่างกายทุกระบบอย่างละเอียด เพื่อยืนยันการวินิจฉัย

โดยแพทย์เฉพาะทางด้านจิตเวชเด็กและวัยรุ่นตามเกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ 1) ผู้ป่วยออทิสซึมเพศชายอายุระหว่าง 5-8 ปี 2) ระดับความรุนแรงของอาการออทิสซึมครอบคลุมตั้งแต่ปานกลางถึงรุนแรงมาก เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ 1) มีเครื่องกระตุ้นหัวใจหรือโลหะภายในร่างกาย 2) มีความผิดปกติของระบบประสาทอย่างรุนแรง เช่น เนื้องอกหรือการติดเชื้อในระบบประสาท 3) ใช้สารเสพติด 4) มีโรคลมชัก 5) มีความผิดปกติของกะโหลก 6) ผู้ปกครองไม่ให้ความร่วมมือ 7) ใช้วิธีการรักษาโดยการแพทย์ทางเลือกอื่น ๆ ที่ไม่ถือเป็นวิธีหลักในเวชปฏิบัติของออทิสซึม ผู้ปกครองของผู้ป่วยทุกรายลงลายมือชื่อเข้าร่วมในการวิจัย การวิจัยนี้เป็นไปตามรายละเอียดการวิจัยของเฮลซิงกิ ซึ่งตรวจสอบโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE 541409

แผนการวิจัย

การดำเนินการวิจัยถูกแบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน ได้แก่ 1) เก็บข้อมูลพื้นฐาน โดยทำการประเมินความรุนแรงของอาการออทิสซึมด้วย CARS และประเมินประสิทธิภาพการรักษาโดย ATEC และวัดความถี่ของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองบริเวณ DLPFC ด้านซ้ายในวันที่ทำการรักษา 1 ครั้งก่อนเริ่มรักษา 2) การรักษา ด้วยการกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก 3) ติดตามผล ทำการประเมินคะแนน ATEC หลังรักษาทันที 24, 48, 72 ชั่วโมงและ 7 วันตามลำดับ ประเมิน CARS หลังรักษาทันที และวัดความถี่ของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองอีกครั้ง หลังรักษาทันที 24, 48 และ 72 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังทำการประเมินอาการไม่พึงประสงค์โดยใช้การสอบถามปากเปล่าหลังจากการกระตุ้นทันทีและวันสุดท้ายของการศึกษา

การกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก

ไฟฟ้ากระแสตรงจะเคลื่อนสู่สมองผ่านขั้วกระตุ้นที่หุ้มด้วยฟองน้ำซับสารละลายน้ำเกลือ ขนาดของขั้วกระตุ้น 35 ตร.ซม. และจ่ายไฟผ่านแบตเตอรี่ขนาด 9 โวลต์ เครื่องมือถูกสร้างโดย Soterix Medical Inc. New York, USA ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยการกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก 1 ครั้งในวันแรกของการศึกษา ด้วยความแรง 1.0 มิลลิแอมป์ โดยจะวางขั้วบวกที่ DLPFC ด้านซ้าย ตามตำแหน่งมาตรฐานของการวัดคลื่นสมองสากล (International 10-20 system for EEG electrode placement) และวางขั้วลบ (cathode) บริเวณหัวไหล่ด้านขวา

แบบประเมินการรักษาออทิสซึม (Autism Treatment Evaluation Checklists ; ATEC)¹²

ผู้ปกครองจะถูกขอให้ทำแบบประเมินการรักษาออทิสซึม ซึ่งใช้ประเมินประสิทธิภาพการรักษาออทิสซึม ซึ่งแบบประเมินประกอบไปด้วย 4 หัวข้อหลัก ได้แก่ (1) ด้านการพูด ภาษา และการสื่อสาร มีจำนวน 14 ข้อ คะแนนเต็ม 28 คะแนน (2) ด้านสังคม มีจำนวน 20 ข้อ คะแนนเต็ม 40 คะแนน (3) ด้านการรับรู้ ความเข้าใจ ความสนใจ มีจำนวน 18 ข้อ คะแนนเต็ม 36 คะแนน (4) ด้านสุขภาพร่างกาย และพฤติกรรม มีจำนวน 25 ข้อ คะแนนเต็ม 75 คะแนน โดยสามหัวข้อแรกนี้ให้คะแนน 0-2 โดยที่คะแนน 2 แสดงถึงมีอาการออทิสซึมรุนแรง ส่วนหัวข้อที่ (4) ให้คะแนนตั้งแต่ 0-3 โดย 0 คือ ไม่มีปัญหา และ 3 คือมีปัญหามาก คะแนนรวมของทั้งสี่หัวข้ออยู่ในช่วง 0-180 คะแนน โดยค่าคะแนนที่เพิ่มขึ้นบ่งบอกถึงมีอาการของออทิสซึมที่แย่ลง ส่วนคะแนนที่ลดลงบ่งบอกถึงมีอาการที่ดีขึ้นทั้งในส่วนของคะแนนรวมและคะแนนในแต่ละหัวข้อย่อย ผู้ปกครองจะถูกขอให้ประเมิน ATEC ในขั้นตอนการเก็บข้อมูลพื้นฐาน หลังรักษาทันที ที่เวลา 24, 48, 72 ชั่วโมง และ 7 วันหลังรักษา

การประเมินค่าคะแนนระดับความรุนแรงของอาการออทิสซึม โดย Childhood Autism Rating Scale (CARS)^{13, 14}

ทำการให้คะแนนระดับความรุนแรงของอาการออทิสซึมโดย CARS ซึ่งเป็นเครื่องมือประเมินอาการออทิสซึมจากพฤติกรรมที่เด็กแสดงออก เหมาะสมที่จะใช้ในเด็กอายุมากกว่า 24 เดือน โดยประเมินความรุนแรงตามแบบประเมินซึ่งมีทั้งหมด 15 หัวข้อ แต่ละหัวข้อให้คะแนนตั้งแต่ 1-4 (1=การแสดงออกเหมาะสมกับอายุ 2=ผิดปกติเล็กน้อย 3=ผิดปกติปานกลาง 4=ผิดปกติอย่างมาก) โดยสามารถให้คะแนนเป็น 1.5, 2.5 และ 3.5 ได้ คะแนนที่มากขึ้นบ่งบอกถึงมีระดับความรุนแรงที่มากขึ้น

การประเมิน CARS ทำโดยจิตแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเวชปฏิบัติด้านออทิสซึมก่อนการรักษาและหลังรักษาทันที

การวิเคราะห์ความถี่ของแถบพลังงาน

ผู้ป่วยจะถูกบันทึกคลื่นสมองในห้องที่ควบคุมสิ่งรบกวนต่าง ๆ ได้แก่ แสง เสียง อุณหภูมิ เป็นต้น โดยก่อนการบันทึก ผู้ปกครองของผู้ป่วยจะถูกขอให้ให้อยู่ใกล้ ๆ กับผู้ป่วยโดยให้มีการจับควบคุมผู้ป่วยเท่าที่จำเป็น ผู้ป่วยจะได้รับการวัดคลื่นสมองในท่านอนขณะตื่นเป็นเวลา 20 นาที

คลื่นไฟฟ้าสมองถูกบันทึกโดยใช้การบันทึก 32 ช่องตามระบบ 10-20 ของการวางขั้ววัด 19 ตำแหน่ง (Neuvo,

Compumedics, Australia with Profusion EEG software) ความถี่ในการบันทึกข้อมูลเท่ากับ 500 เฮิร์ตซ์ คลื่นสมองที่บันทึกได้จะถูกแปลงค่าด้วย Fast Fourier Transformation ตามวิธีของ Welch ให้เป็นความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟา ทำการตรวจและตัดคลื่นรบกวนจากหน้าจอกอมพิวเตอร์โดยการตรวจสอบด้วยตา (visual inspection) ทำการบันทึกและวิเคราะห์ความถี่ของแถบพลังงานเป็นจำนวน 4 ครั้ง คือ ขั้นตอนการเก็บข้อมูลพื้นฐาน หลังรักษาทันที ที่เวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมง หลังรักษา

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้โปรแกรม Stata software, version 10.0 (StataCorp, College Station, TX) ความแตกต่างระหว่างก่อนและหลังรักษาทันที 24, 48 และ 72 ชั่วโมง ของ ATEC ความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมอง และ

ความแตกต่างของค่าคะแนน CARS ระหว่างก่อนการรักษาและหลังรักษาทันที วิเคราะห์โดยใช้สถิติแบบไม่ใช้พารามิเตอร์ (non-parametric statistic) วิเคราะห์หาความแตกต่างโดยใช้ Wilcoxon signed-rank test ค่าความสัมพันธ์ระหว่างคะแนน CARS และความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงอัลฟา ทำโดยใช้สหสัมพันธ์แบบเพียร์สัน และการทำนายแบบถดถอยเชิงเส้น กำหนดระดับความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยออทิสซึมจำนวน 8 รายได้เข้าร่วมโครงการโดยได้รับการอนุญาตและความร่วมมือจากผู้ปกครองเป็นอย่างดีตลอดการศึกษา ในระหว่างเดือนตุลาคม ถึง พฤศจิกายน 2555 ไม่มีผู้ป่วยรายใดถอนตัวจากการศึกษา ผู้ป่วยทุกรายทนต่อการรักษาได้ดีโดยไม่มีอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยออทิสซึม (n=8)

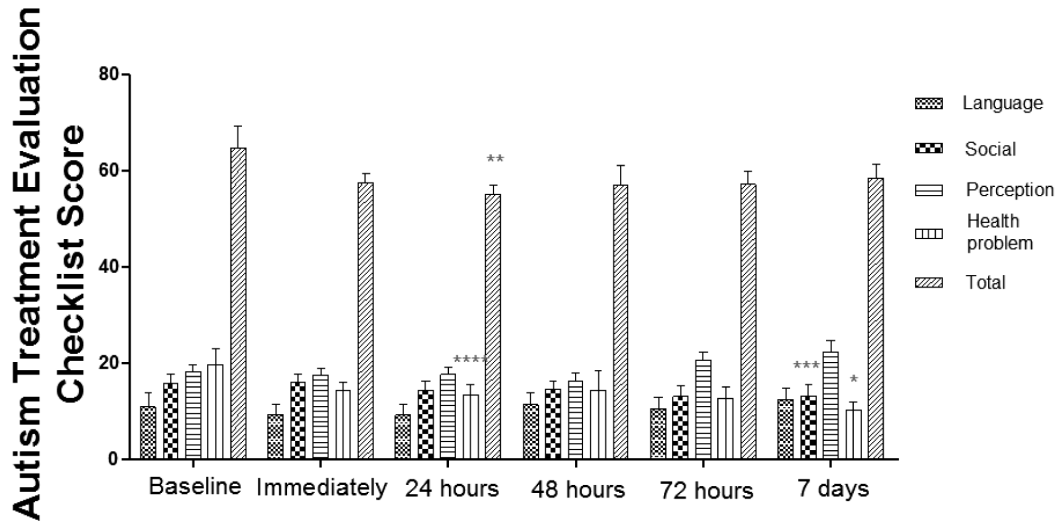
ลำดับ	เพศ	อายุ (ปี)	มือข้างถนัด	การรักษาที่ได้รับ		ผลการประเมินก่อนการรักษา		
				การรักษาด้วยยา	พฤติกรรมบำบัด	Total ATEC	CARS	PAF (Hz)
1	ชาย	6	ซ้าย	PN, RL, RD	DS, ST	75	28	9.46
2	ชาย	8	ขวา		OT	58	32	10.13
3	ชาย	5	ขวา		DS, OT	88	37	12.82
4	ชาย	5	ขวา		DS, OT	69	30	11.9
5	ชาย	7	ขวา	RD	DS, OT	63	43	11.17
6	ชาย	5	ซ้าย		DS, OT, AS (อาชานบำบัด)	45	45	10.86
7	ชาย	6	ซ้าย		DS, OT, ST	64	33	11.17
8	ชาย	6	ซ้าย		DS, OT, ST	56	33	10.99
Mean (SD)		6(1.07)				64.75(12.98)	35.13 (6.08)	11.06 (1.02)

DS=การกระตุ้นพัฒนาการ (Developmental stimulation) ST=การบำบัดโดยการฝึกพูด (Speech therapy) AT= การใช้สัตว์บำบัด (Animal assisted therapy) OT= กิจกรรมบำบัด (Occupational therapy) PN=Pyritinol RL=Ritalin RD=Risperidone ATEC=Autism Treatment Evaluation Checklist CARS=Childhood Autism Rating Scale PAF=Peak alpha frequency

คะแนนการประเมินประสิทธิผลการรักษาโดยใช้แบบประเมินการรักษาออทิสซึม

จากการประเมินการรักษาออทิสซึม โดยอาศัยการประเมินแบบสอบถามจากผู้ปกครองก่อนและหลังรักษาที่เวลาต่าง ๆ พบค่าคะแนนที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งเป็นผลในเชิงบวกในด้านสังคม ด้านปัญหาสุขภาพและพฤติกรรม

และคะแนนรวม โดยในด้านสังคมพบค่าคะแนนลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังรักษาเป็นเวลา 7 วัน ($p=0.027$) ในด้านปัญหาสุขภาพและพฤติกรรมค่าคะแนนลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังรักษา 24 ชั่วโมง ($p=0.035$) และ 7 วัน ($p=0.021$) ส่วนคะแนนรวมทั้งสี่ด้านพบมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่เวลา 24 ชั่วโมงหลังรักษา ($p=0.025$) (รูปที่ 1)

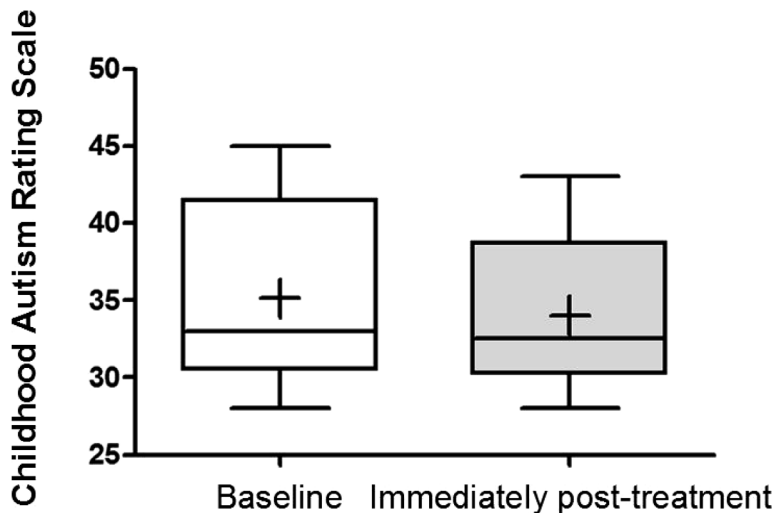


รูปที่ 1 แสดงค่าคะแนนจากแบบประเมินการรักษาออทิสซึม (Autism Treatment Evaluation Checklist; ATEC) ที่เวลาต่าง ๆ (baseline=ก่อนการรักษา, immediately=ทันที, 24 hours =24 ชม, 48 hours=48 ชม, 72 hours=72 ชม, 7 days=7 วัน) (n=8) *p=0.021, **p=0.025, ***p=0.027, ****p=0.035

ค่าคะแนนระดับความรุนแรงของอาการออทิสซึม

ก่อนการรักษา ค่าคะแนนระดับความรุนแรงของอาการออทิสซึมเฉลี่ยมีค่า 35.13 ค่าคะแนนเฉลี่ยหลังการรักษาลดลงเป็น 34 และมีแนวโน้มที่จะมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ (p=0.056) (รูปที่ 2) และมีนัยสำคัญทางคลินิกในแง่การสบตากับผู้อื่น การรับรู้ทางสังคม และการแสดงออกทางอารมณ์

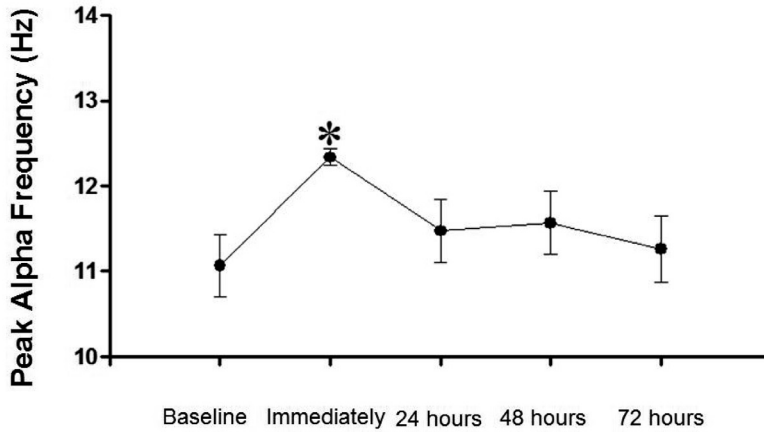


รูปที่ 2 แสดงค่าคะแนนระดับความรุนแรงของอาการออทิสซึม (Childhood Autism Rating Scale ; CARS) ก่อนและหลังการรักษาทันที (Baseline=ก่อนการรักษา, Immediately after treatment=หลังการรักษาทันที) เส้นขวางด้านล่างแสดงค่าต่ำสุด เส้นขวางกลางแสดงมัธยฐาน เครื่องหมายบวกแสดงค่ากลาง เส้นขวางบนแสดงค่าสูงสุด และเส้นแนวตั้งแสดง SEM ของ CARS

ความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟา

ค่าเฉลี่ยความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟาก่อนการรักษาเท่ากับ 11.06 Hz และมีค่าเพิ่มขึ้น

เป็น 12.34 Hz ภายหลังรักษาทันที โดยค่าเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้นมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.025$) หลังการรักษา 24 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยความถี่สูงสุดลดลงมาอยู่ในระดับใกล้เคียงกับก่อนการรักษา (รูปที่ 3)

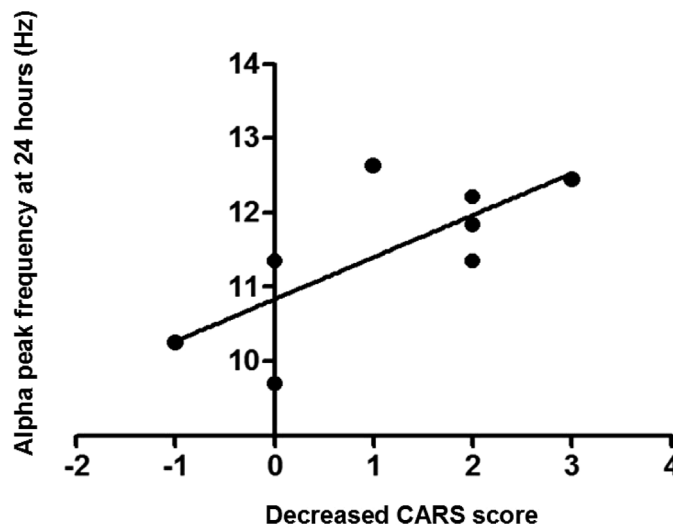


รูปที่ 3 แสดงค่าความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟา (8-13 เฮิร์ตซ์) ที่เวลาต่าง ๆ (immediately=ทันที, 24 hours =24 ชม, 48 hours=48 ชม, 72 hours=72 ชม) (n=8) * ($p=0.025$)

ความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนระดับความรุนแรงของอาการออทิซึมและค่าเฉลี่ยความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงอัลฟา

เมื่อทำการหาค่าความสัมพันธ์ถดถอยเชิงเส้นของค่าคะแนนระดับความรุนแรงของอาการออทิซึมที่ลดลงกับ

ความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงความถี่อัลฟาบริเวณ DLPFC ด้านซ้ายที่เวลา 24 ชั่วโมงหลังรักษา พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r=0.734$, $p=0.038$) (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าคะแนนระดับความรุนแรงของอาการออทิซึม ที่ลดลง (decreased CARS) และความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟาที่เวลา 24 ชั่วโมงหลังการรักษา (alpha peak frequency at 24 hours)

วิจารณ์

ผลการศึกษานำร่องในครั้งนี้ ได้แสดงถึงผลของการกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกด้วยขั้วบวกเพียงครั้งเดียวบริเวณเหนือต่อ DLPFC ซึ่งจากการประเมินประสิทธิภาพการรักษาพบว่าค่าคะแนนจากแบบประเมินการรักษาออทิซึมซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญในด้านสังคม ปัญหาสุขภาพและพฤติกรรม และคะแนนรวมทั้งสี่ด้าน ระดับความรุนแรงของอาการออทิซึมลดลงและมีแนวโน้มที่จะมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ดีพบนัยสำคัญทางคลินิกที่ชัดเจน ในเรื่องของการสบตากับผู้อื่น การรับรู้ทางสังคม และการแสดงออกทางอารมณ์ ซึ่งเหตุที่พบเพียงแนวโน้มการลดลงของระดับความรุนแรงของออทิซึม เนื่องจาก หัวข้อประเมินที่ดีขึ้นเพียง 2-3 หัวข้อในหัวข้อประเมินทั้งหมด 15 หัวข้อ ทำให้มีผลน้อยต่อคะแนนรวมทั้งหมด ส่วนความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟา หลังการรักษาทันทีเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและระดับความรุนแรงของอาการออทิซึมลดลงที่ลดลงนี้พบว่ามีความสัมพันธ์กับความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟา หลังรักษาที่ 24 ชั่วโมง

เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีรายงานของการใช้การกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก ในการลดความรุนแรงของออทิซึม จึงไม่สามารถที่จะเปรียบเทียบผลการทดลองดังกล่าวได้ โดยความรู้เท่าที่ผ่านมา มีเพียงการศึกษาของ Schneider และคณะ ที่พบว่ามีการสร้างประโยคได้ดีขึ้นทันทีหลังการกระตุ้นสมองบริเวณ DLPFC ซ้ำๆ ครั้งเดียว¹⁰ การศึกษาของเราไม่ได้ทำการประเมินการสร้างประโยคโดยตรง แต่พบความรุนแรงของอาการออทิซึมที่ลดลงหลังรักษาทันที และจากการประเมินการรักษาโดยการตอบแบบประเมินโดยผู้ปกครองซึ่งจากผลการศึกษาพบผลในเชิงบวกเฉพาะด้านสังคม ปัญหาสุขภาพและพฤติกรรม และโดยรวม โดยไม่พบผลเชิงบวกในด้านภาษาและการสื่อสารดังเช่นการศึกษาของ Schneider โดยอาจเกิดเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยในระดับปานกลางถึงรุนแรง จึงไม่สามารถวัดผลของการใช้ภาษาได้ แต่อย่างไรก็ดี เมื่อเทียบการประเมินการรักษาโดยการตอบแบบประเมินโดยผู้ปกครองของการศึกษานี้กับการศึกษาอื่น ๆ ได้แก่ Salgueiroc และคณะ¹⁵ ศึกษาการใช้สัตว์บำบัด (Animal assisted therapy) โดยใช้โลมาในเด็กกลุ่มโรคออทิซึม (Autism Spectrum Disorder) จำนวน 10 รายเป็นเวลา 12 สัปดาห์และติดตามผลจากแบบประเมินทุก 4 สัปดาห์ ภายหลังจากการบำบัดไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของคะแนนจากการตอบแบบประเมินโดย

ผู้ปกครอง ส่วนในการศึกษาของเราพบความแตกต่างจากแบบประเมินภายหลังการรักษาเพียงครั้งเดียว ซึ่งหากทำการศึกษาต่อในภายภาคหน้าโดยกระตุ้นหลายครั้งต่อเนื่องกัน และทำการติดตามผลเป็นเวลาที่ยาวนานขึ้นอาจจะทำให้พบผลในเชิงบวกที่นานขึ้น อย่างไรก็ตามปฏิกริยาการแพ้บริเวณผิวหนังที่ติดขั้วกระตุ้นซึ่งเป็นผลในเชิงลบที่อาจเกิดขึ้นจากการกระตุ้นต่อเนื่องกันหลายครั้ง

จากผลค่าเฉลี่ยความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟาที่เพิ่มขึ้นทันทีหลังรักษา และที่เวลา 24 ชั่วโมงหลังรักษาซึ่งมีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงที่ลดลงหลังรักษาทันที โดยทั่วไปช่วงคลื่นดังกล่าวเป็นช่วงคลื่นที่บ่งชี้ถึงสมาธิซึ่งส่งผลต่อความจำและการเรียนรู้¹⁶⁻¹⁹ Angelakis และคณะ ได้รายงานผลการเพิ่มความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟาในอาสาสมัครสุขภาพดีภายหลังจากการทดสอบโดยใช้แบบวัดการจำช่วงตัวเลข (digit span test)²⁰ ซึ่งเป็นการศึกษาความจำขณะทำงาน (working memory) นอกจากนี้ Osaka และคณะ ยังพบการเพิ่มขึ้นของความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟา หลังจากการทดสอบโดยใช้แบบวัดการจำช่วงการฟัง (listening span test)²¹ เช่นเดียวกัน ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่ว่า การกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกด้วยขั้วบวกมีผลเพิ่มความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟา และทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของสมาธิ ความจำและการเรียนรู้ ส่งผลให้ ความรุนแรงของออทิซึมลดลง

จากการศึกษาทางระบบประสาทของเด็กออทิซึมที่ผ่าน มาพบว่าวิถีประสาทระหว่างคอเทกซ์และเบซัลแกงเกลีย มีความเสียหาย²² นอกจากนี้ยังมีหลักฐานการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกที่สมองส่วน DLPFC สามารถปรับปรุงทักษะทางภาษาและความจำขณะทำงานในอาสาสมัครสุขภาพดี²³⁻²⁵ และยังสามารถปรับปรุงความแม่นยำในการบอกชื่อ (naming accuracy) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีความบกพร่องทางภาษา (stroke patient with aphasia)²⁶ รวมถึงการกระตุ้น DLPFC อาจส่งผลให้เกิดการทำงานของสารสื่อประสาทโดปามีน (dopamine) และนอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine) ที่ขึ้น ซึ่งสารสื่อประสาทดังกล่าวมีความสำคัญใน DLPFC ที่เกี่ยวข้องกับปัญญา (cognitive) และความจำขณะทำงาน²⁷⁻³⁰ โดยที่นอร์เอพิเนฟรินกระตุ้นผ่านตัวรับชนิดอัลฟาทูเอ (α_{2A} -receptors) ปรับปรุงวิถีประสาทให้ส่งสัญญาณดีขึ้น สัญญาณไม่สูญหาย ในขณะที่โดปามีนลดสิ่งกระตุ้นที่ไม่ต้องการ (irrelevant stimuli)³⁰

เมื่อประมวลทุกอย่างเข้าด้วยกัน พอจะตั้งสมมุติฐานได้ว่า การกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกด้วยขั้วบวก อาจส่งผลต่อวิถีการส่งสัญญาณประสาทระหว่างคอเท็กซ์ และเบซิลแกงเกลีย (corticostriatal pathway) และกระตุ้นการทำงานของ DLPFC ทำให้สมาธิ ความจำ การใช้ภาษาของผู้ป่วยออทิสซึมดีขึ้น

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือยังศึกษาในผู้ป่วยจำนวนน้อย ทำให้เห็นความแตกต่างของผลการรักษาได้ยาก การตรวจคลื่นสมองเกิดคลื่นรบกวนมากจากการอยู่ไม่นิ่ง ส่งผลให้เกิดความลำบากในการวิเคราะห์และแปลผล นอกจากนี้ อาสาสมัครเด็กออทิสซึมไม่สามารถทำการทดสอบทางจิตเวชได้เหมือนกับเด็กปกติทั่วไป ทำให้การประเมินผลการรักษาเป็นไปได้ยาก เพื่อให้อธิบายกลไกการเกิดการเรียนรู้และความจำจากผลของการกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกได้ดีขึ้น การศึกษาในภายหลังควรมีการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงสารเคมีภายในสมองด้วย การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีภายหลังการกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงขั้วบวกผ่านกะโหลกในเด็กออทิสซึมเป็นสิ่งที่ควรได้รับการศึกษาเชิงลึกต่อไป

สรุป

การกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกเพียงครั้งเดียวในเด็กออทิสซึมสามารถลดระดับความรุนแรงของอาการออทิสซึมได้ซึ่งแสดงให้เห็นจากค่าคะแนนระดับความรุนแรงของอาการออทิสซึมและคะแนนจากแบบประเมินการรักษาออทิสซึมที่ลดลง ประกอบกับค่าเฉลี่ยความถี่สูงสุดของแถบพลังงานคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงคลื่นอัลฟาที่เพิ่มขึ้นทันทีหลังรักษา การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีภายหลังการกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงขั้วบวกผ่านกะโหลกในเด็กออทิสซึมเป็นสิ่งที่ควรได้รับการศึกษาเชิงลึกต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนโครงการมหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ (National Research University) คลัสเตอร์สหสาขาบูรณาการ ทุนอุดหนุนการวิจัย ประเภททุนวิจัยทั่วไป (i 55224) คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และ ทุนอุดหนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประจำปีงบประมาณ 2555

เอกสารอ้างอิง

1. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. Lancet 2009; 374:1627-38.

2. Trottier G, Srivastava L, Walker CD. Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. J Psychiatry Neurosci 1999; 24:103-15.

3. Persico AM, Bourgeron T. Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. Trends Neurosci 2006; 29:349-58.

4. Dinstei I, Thomas C, Behrmann M, Heeger DJ. A mirror up to nature. Curr Biol 2008; 18:233.

5. Hamilton AF. Emulation and mimicry for social interaction: a theoretical approach to imitation in autism. Q J Exp Psychol (Hove) 2008; 61:101-15.

6. Iacoboni M, Dapretto M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. Nat Rev Neurosci 2006; 7:942-51.

7. Myers SM, Johnson CP. Management of children with autism spectrum disorders. Pediatrics 2007; 120:1162-82.

8. Oswald DP, Sonenklar NA. Medication use among children with autism spectrum disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol 2007; 17:348-55.

9. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. Brain Stimul 2008; 1:206-23.

10. Schneider HD, Hopp JP. The use of the Bilingual Aphasia Test for assessment and transcranial direct current stimulation to modulate language acquisition in minimally verbal children with autism. Clin Linguist Phon 2011; 25:640-54.

11. American Psychiatric Association, Task force on DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR, 4th ed., American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.

12. A prospective Cross-sectional Cohort Assessment of Health, Physical, and Behavioral Problems in Autism Spectrum Disorders. Geier DA, Kern JK, Geier MR. Maedica (Buchar) 2012; 7:193-200.

13. Lemonnier E, Degrez C, Phelep M, Tyzio R, Josse F, Grandgeorge M, Hadjikhani N, Ben-Ari Y. A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. Transl Psychiatry 2012; 2:e202.

14. 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.

15. Salgueiro E, Nunes L, Barros A, Maroco J, Salgueiro AI, Dos Santos ME. Effects of a dolphin interaction program on children with autism spectrum disorders: an exploratory research. BMC Res Notes 2012; 5:199.

16. Knyazev GG, Savostyanov AN, Levin EA. Alpha synchronization and anxiety: implications for inhibition vs. alertness hypotheses. *Int J Psychophysiol* 2006; 59:151-8.
17. Klimesch W, Schimke H, Pfurtscheller G. Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain Topogr* 1993; 5:241-51.
18. Klimesch W. EEG-alpha rhythms and memory processes. *Int J Psychophysiol* 1997; 26:319-40.
19. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 29:169-95.
20. Angelakis E, Lubar JF, Stathopoulou S, Kounios J. Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cognitive preparedness. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:887-97.
21. Osaka M, Osaka N, Koyama S, Okusa T, Kakigi R. Individual differences in working memory and the peak alpha frequency shift on magnetoencephalography. *Brain Res Cogn Brain Res* 1999; 8:365-8.
22. Crosson B, Benefield H, Cato MA, Sadek JR, Moore AB, Wierenga CE, Gopinath K, Soltysik D, Bauer RM, Auerbach EJ, Gökçay D, Leonard CM, Briggs RW. Left and right basal ganglia and frontal activity during language generation: contributions to lexical, semantic, and phonological processes. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9:1061-77.
23. Wirth M, Rahman RA, Kuenecke J, Koenig T, Horn H, Sommer W, Dierks T. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour and electrophysiology of language production. *Neuropsychologia* 2011; 49:3989-98.
24. Cerruti C, Schlaug G. Anodal transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex enhances complex verbal associative thought. *J Cogn Neurosci* 2009; 21:1980-7.
25. Keeser D, Padberg F, Reisinger E, Pogarell O, Kirsch V, Palm U, Karch S, Möller HJ, Nitsche MA, Mulert C. Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *Neuroimage* 2011; 55:644-57.
26. Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke* 2010; 41:1229-36.
27. Cools R, D'Esposito M. Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry* 2011; 69:113-25.
28. Arnsten AF. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends Cogn Sci* 1998; 2:436-47.
29. Tanaka S. Dopaminergic control of working memory and its relevance to schizophrenia: a circuit dynamics perspective. *Neuroscience* 2006; 139:153-71.
30. Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav* 2011; 99:211-6.

