

เปรียบเทียบผลของไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกศีรษะ ระหว่าง 5 กับ 20 รอบการกระตุ้นร่วมกับ การฝึกโปรแกรมพิเศษในโรคออทิซึมสเปกตรัม การทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม

กฤติยา อินติยศ¹, ษวีศา อุดมชาติ², ชาลนยุทธิ์ ศุภคุณกัญญา³, นิสมล พัจจนสุนทร⁴, ณรงค์ เอื้อวิษญาแพทย์³, สมศักดิ์ เทียมเก่า⁵, อรทัย ต้นกำเนิดไทย⁶, เทอดไทย กองอุ่น⁶, วิยะดา ปัญจกร⁶, พิษรวิภา มณีไสย์⁶

¹นักศึกษาระดับปริญญาตรี สาขาประสาทวิทยาศาสตร์ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
²ศูนย์การศึกษาพิเศษ เขตการศึกษา 9 จังหวัดขอนแก่น

³ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁴ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁵ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁶ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้รับผิดชอบบทความ: การดี เอื้อวิษญาแพทย์ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

อีเมล: aparad@kku.ac.th

บทคัดย่อ

บทนำ : โรคออทิซึมสเปกตรัม (ASD) เป็นโรคที่เกิดจากการมีการเชื่อมโยงของใยประสาทที่ผิดปกติ โดยบางที่จะมีการเชื่อมโยงกันมากเกินไปและบางที่จะเชื่อมโยงน้อยเกินไปรวมทั้งมีความไม่สมดุลของการกระตุ้น-ยับยั้งเครือข่ายประสาทจากรายงานการวิจัยที่มีพบว่าการกระตุ้นไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกสามารถลดระดับความรุนแรงของโรคออทิซึมสเปกตรัมลงได้

โดยผลการรักษาในการกระตุ้นหลายรอบกว่าเหมือนจะมีแนวโน้มถึงการดีขึ้นของอาการมากกว่าแต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบอย่างเป็นทางการ

วัตถุประสงค์ : การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลของการบำบัดด้วยโปรแกรมพิเศษร่วมกับ การกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก จำนวน 5 และ 20 รอบการกระตุ้น

รับต้นฉบับ 1 มกราคม 2564, ปรับปรุงต้นฉบับ 14 มกราคม 2564, ตอปรับต้นฉบับตีพิมพ์ 16 มกราคม 2564

วัสดุและวิธีการ : อาสาสมัครออทิสติกถูกสุ่มให้แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม A และกลุ่ม B ทั้งสองกลุ่มได้รับการฝึกด้วยโปรแกรมพิเศษทุกวันตลอดระยะเวลาการศึกษา ร่วมกับการกระตุ้นด้วยขั้วบวกของไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกบริเวณสมองส่วน dorsolateral prefrontal cortex ด้านซ้าย วันละรอบการกระตุ้นรอบละ 20 นาทีทุกวัน โดยกลุ่ม A ได้รับการกระตุ้นจริงเป็นเวลา 5 วัน ตามด้วยกระตุ้นหลอก 15 วัน ส่วนกลุ่ม B ได้รับการกระตุ้นจริงเป็นเวลา 20 วัน การประเมินผลการรักษาทำโดยแบบประเมินความรุนแรงของออทิสซึม ATEC และ CARS ก่อนการรักษา และ วันที่ 5 วันที่ 14 วันที่ 20 เดือนที่ 1 และเดือนที่ 2 หลังการรักษา เปรียบเทียบผลการรักษาด้วย generalized estimation equation (GEE) กำหนดค่าที่มีย่สำคัญคือ $p < 0.05$

ผลการศึกษา : ค่าคะแนน ATEC ตลอด 2 เดือน (change over time) ระหว่างกลุ่ม A และ

กลุ่ม B ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทุกๆ ด้าน และเมื่อศึกษาความเปลี่ยนแปลงภายในกลุ่ม พบว่า ทั้งกลุ่ม A และกลุ่ม B มีระดับความรุนแรงของออทิสซึม ลดลงกว่า baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังคงลดลงอย่างมีนัยสำคัญจนถึงเดือนที่ 2 หลังรักษา

สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา : การกระตุ้นด้วยขั้วบวกของไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกจำนวน 20 รอบการกระตุ้นไม่มีผลเหนือกว่า 5 รอบการกระตุ้น หากทำร่วมกับการฝึกโปรแกรมพิเศษเพื่อการประหยัดเวลาและค่าใช้จ่าย การกระตุ้น 5 รอบการกระตุ้น ร่วมกับการฝึกโปรแกรมพิเศษก็สามารถให้ผลดีสูงสุดต่อการรักษา อย่างไรก็ดี การศึกษาถึงกลไกการทำงานระดับเซลล์ของการกระตุ้นด้วยขั้วบวกของไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกที่ทำรอบกระตุ้นสูงๆ จึงควรศึกษาต่อไป

คำสำคัญ : การกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก, โรคออทิสซึมสเปกตรัม, รอบการกระตุ้นหลายรอบ

บทนำ

โรคออทิสซึมสเปกตรัม (ASD) เป็นความผิดปกติของพัฒนาการทางประสาทที่มีลักษณะเด่นคือมีความรุนแรงและหลากหลายของความผิดปกติ ได้แก่ ด้านการปฏิสัมพันธ์ทางสังคม การสื่อสาร และมีพฤติกรรมที่จำกัดและซ้ำซาก¹ พยาธิสรีรวิทยาของออทิสซึมยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด โดยมีสมมติฐานของระดับเซลล์และโมเลกุลเป็นพื้นฐานของพยาธิสรีรวิทยา มีดังต่อไปนี้คือ 1) การมีปริมาณของเซลล์ประสาทที่มากเกินไปทำให้

เกิดการเชื่อมโยงประสาทที่มากเกินไปในพื้นที่นั้นๆ ในส่วนสำคัญของตำแหน่งสมอง² มีการขัดขวางการเคลื่อนย้ายของเซลล์ประสาทขณะที่อยู่ในช่วงตั้งครมครั้งแรก^{3,4} 3) ความไม่สมดุลของการกระตุ้น-ยับยั้งเครือข่ายประสาท (excitatory-inhibitory networks)³ และ 4) การสร้างจุดประสานประสาท และ dendritic spines ที่ผิดปกติ³ ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาให้หายขาดในบุคคลออทิสซึม เป้าหมายหลักของการบำบัดออทิสซึม คือ การพยายามลดความ

บกพร่องและพฤติกรรมที่ผิดปกติ รวมทั้งเพิ่มคุณภาพชีวิต ในขณะที่การรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดนั้นแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ซึ่งส่วนใหญ่แล้วจะมีการตอบสนองที่ดีต่อโปรแกรมเฉพาะ ซึ่งสามารถช่วยให้บุคคลออทิสซึมอยู่ในระดับใกล้เคียงปกติได้ ดังนั้นการได้รับโปรแกรมพิเศษจึงเป็นสิ่งแนะนำสำหรับเด็กออทิสซึมเพื่อให้มีทักษะการดูแลตนเอง ทักษะทางสังคม และทักษะด้านการทำงาน⁵ ส่งเสริมความสามารถ รวมทั้งลดความรุนแรงและพฤติกรรมที่ไม่พึงประสงค์⁶ วิธีการต่างๆ ได้แก่ เทคนิคการปรับพฤติกรรม (applied behavior analysis) แบบจำลองพัฒนาการ การสอนที่มีโครงสร้างชัดเจน (structured teaching) การบำบัดรักษาความผิดปกติของการสื่อความหมายทางภาษาและการพูด การฝึกทักษะทางสังคม และกิจกรรมบำบัด⁵ อย่างไรก็ตามผลการรักษาออทิสซึมยังไม่ดีเท่าที่ควร มีเพียงร้อยละ 1-2 ของบุคคลออทิสซึมเท่านั้นที่สามารถใช้ชีวิตได้เหมือนคนปกติและบุคคลออทิสซึมส่วนใหญ่ยังคงขึ้นอยู่กับผู้ดูแล¹

การกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก (transcranial direct current stimulation, tDCS) คือ การใช้กระแสไฟฟ้าขนาดต่ำ (1-2 mA) เพื่อปรับการทำงานของเซลล์ประสาทภายในสมอง⁷ มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่สนับสนุนว่า tDCS สามารถลดระดับความรุนแรงของออทิสซึม⁸⁻¹⁴ กลไกในการลดความรุนแรงของออทิสซึมยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามการศึกษาการถ่ายภาพด้วยคลื่นสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance spectroscopic) เมื่อ

เร็วๆ นี้แสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นด้วยขั้วบวก (anodal) tDCS จำนวน 5 รอบการกระตุ้นบริเวณเหนือต่อสมองส่วน dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) ด้านซ้าย สามารถเพิ่มสัดส่วนระหว่าง N-acetyl aspartate/Creatine (NAA/Cr) และ Myo-inositol(mI)/Cr ในสมองส่วน DLPFC ด้านซ้าย และยังพบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของ NAA/Cr และ mI/Cr ในสมองส่วน locus coeruleus¹⁵ ซึ่งเป็นการสนับสนุนว่า tDCS อาจมีผลดีต่อออทิสซึมซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ประสาท การทำงานของ glial cell และการสร้างจุดประสานประสาทใหม่ (synaptogenesis) ในเครือข่ายประสาทของสมองบุคคลออทิสซึม¹⁵ ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุที่เป็นไปได้ของการเกิดพยาธิสภาพออทิสซึม³

ตามกลไกการออกฤทธิ์ของการกระตุ้นด้วย anodal tDCS ต่อความยืดหยุ่นของเปลือกสมอง เชื่อว่า anodal tDCS ทำหน้าที่เปิดช่องแคลเซียมไอออนโดยการถ่ายเทศักย์ไฟฟ้าผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ให้ผลการกระตุ้นไฟฟ้าผ่านกะโหลกมีความเข้มข้นขึ้นและยาวนานขึ้นจากการสะสมของแคลเซียมไอออน¹⁶ นอกจากนี้การศึกษาในหนู mice แสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นด้วย anodal tDCS สามารถเพิ่มการผลิตของแคลเซียมในเซลล์ astrocyte ซึ่งจะช่วยส่งเสริมความยืดหยุ่นของเปลือกสมอง¹⁷ และการแสดงออกของยีนในระยะเริ่มต้น¹⁸ ความรู้พื้นฐานเหล่านี้นำไปสู่ข้อสงสัยว่าการกระตุ้นด้วย anodal tDCS ด้วยรอบการกระตุ้นที่มากขึ้นจะสามารถลดความรุนแรงของออทิสซึมลงได้มากขึ้นหรือไม่ โดย Amatachaya และคณะ ใช้การ

กระตุ้นด้วย anodal tDCS 1 รอบบริเวณเหนือต่อสมองส่วน DLPFC ด้านซ้าย พบว่าค่าความถี่อัลฟาสูงสุด (peak alpha frequency) ในกลุ่มที่ได้รับ การกระตุ้นด้วย anodal tDCS จริง มีค่าสูงกว่าใน กลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นหลอกเป็นเวลา 24 ชั่วโมง¹⁰ และมีการศึกษาที่ใช้การกระตุ้นด้วย anodal tDCS 5 รอบบริเวณเหนือต่อสมองส่วน DLPFC ด้านซ้าย พบว่าคะแนนจากแบบประเมิน ATEC ด้านสังคม ด้านสุขภาพ คะแนนรวมและแบบประเมิน CARS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้น ด้วย anodal tDCS จริง มีคะแนนสูงกว่าในกลุ่ม ที่ได้รับการกระตุ้นหลอกยาวนาน 7 วัน⁹ D'Urso และคณะ ใช้การกระตุ้นด้วย anodal tDCS ขนาด 1.5 mA จำนวน 10 รอบบริเวณเหนือต่อสมองส่วน DLPFC ด้านซ้าย พบว่าคะแนนของแบบประเมิน ABC ลดลงร้อยละ 26.7 เป็นเวลา 2 สัปดาห์¹¹ Gómez และคณะพบว่าการใช้การกระตุ้นด้วย tDCS ขนาด 1 mA จำนวน 20 รอบบริเวณเหนือ ต่อสมองส่วน DLPFC ด้านซ้ายสามารถลดความรุนแรงของอาการออทิสซึมได้ยาวนาน 6 เดือนหลัง การรักษา¹² จึงเป็นที่สังเกตว่ารอบการกระตุ้นที่มากขึ้นส่งผลให้ผลการรักษายาวนานขึ้น อย่างไรก็ตาม ในสองการศึกษาที่ผ่านมาใช้การกระตุ้นด้วยขั้วลบ (cathodal) ของ tDCS ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจาก anodal tDCS และยังไม่มีการศึกษา เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ดังนั้นการศึกษานี้จึง มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลของ anodal tDCS ร่วมกับการบำบัดด้วยโปรแกรมพิเศษ จำนวน 5 และ 20 รอบการกระตุ้น

วัสดุและวิธีการ

การคัดเลือกอาสาสมัครและความยินยอม

อาสาสมัครในงานวิจัยจะได้รับการคัดเลือก ผ่านการประชาสัมพันธ์ที่ศูนย์การศึกษาพิเศษ เขตการศึกษา 9 จังหวัดขอนแก่น ประเทศไทย ขึ้นตอนการศึกษาได้อธิบายให้กับผู้เข้าร่วมวิจัยที่ ผ่านการคัดเลือกและมีความสนใจที่จะเข้าร่วมใน การศึกษาโดยแพทย์ประจำโครงการวิจัย การวินิจฉัยโรคออทิสซึมได้รับการยืนยันโดยจิตแพทย์ เด็กและวัยรุ่น ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition criteria (DSM-V)¹⁹

เกณฑ์การคัดเลือก (ก) อาสาสมัครเพศชายที่เป็นโรคออทิสซึม (ข) อายุระหว่าง 4-15 ปี (ค) ระดับ ความรุนแรงของอาการออทิสซึมอยู่ในระดับผิดปกติ ปานกลางหรือรุนแรง (Childhood Autism Rating Scale: CARS มากกว่า 36.5 คะแนน (ง) ผู้ดูแลของอาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย และสามารถติดตามผลการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

เกณฑ์การคัดออก มีดังต่อไปนี้ (ก) มีบาดแผลหรือรอยถลอกบริเวณผิวหนังที่จะติดขั้ว อิเล็กโทรด (ข) ใส่ pacemaker หรือ มีโลหะอยู่ใน ศีรษะ (ค) มีรูหรือรอยร้าวที่กะโหลกศีรษะทั้งจาก การบาดเจ็บและผ่าตัด (ง) มีความผิดปกติทาง ระบบประสาทและสมองที่รุนแรง ได้แก่มึนงงออก มีการติดเชื้อในสมอง (จ) มีการใช้สารเสพติดร่วม ด้วย (ฉ) ผู้ปกครองที่ไม่ให้ความร่วมมือ (ช) มี อาการชักหรือเป็นโรคลมชัก (ซ) ใช้สมุนไพร (ฌ) ผู้ที่การรักษาด้วยการแพทย์ทางเลือกอื่นๆ เช่น craniosacral manipulation หรือการบำบัดด้วย ออกซิเจนความกดบรรยากาศสูง

ก่อนที่จะเริ่มการส้อม อาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับการซักประวัติอย่างละเอียดและตรวจร่างกายโดยแพทย์กุมารประสาท เพื่อให้แน่ใจว่าอาสาสมัครไม่มีโรคทางระบบประสาทอื่นๆ ร่วมด้วย จากนั้นอาสาสมัครจะได้รับการประเมินโดยกุมารแพทย์พัฒนาการ เพื่อประเมินพัฒนาการในกรณีที่ตรวจพบพัฒนาการล่าช้า แพทย์จะจัดเตรียมแผนให้รับการบำบัดพิเศษ

นอกจากนี้ยังมีการฝึกอบรมผู้ปกครองและผู้ดูแลในครอบครัวของอาสาสมัครทุกคนก่อนที่จะเริ่มการส้อม เพื่อให้แน่ใจว่าผู้ดูแลสามารถนำไปปฏิบัติได้อย่างถูกต้อง ผู้ดูแลจะได้รับการทดสอบด้วยคำถาม หากคำตอบไม่ถูกต้อง จะถูกฝึกซ้ำจนกว่าคำตอบจะถูกต้อง

โครงการวิจัยนี้ดำเนินการตามปฏิญญาเฮลซิงกิและได้รับการอนุมัติโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยขอนแก่น (เลขที่โครงการ: HE 621528) ได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากอาสาสมัครและผู้ดูแลก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการทดลองแบบส้อมควบคุมแบบปกปิดสองทาง (double-blind) ซึ่งดำเนินการในช่วง 2 เดือนซึ่งประกอบด้วย (1) วันที่ 1 การประเมินข้อมูลพื้นฐาน ซึ่งประกอบด้วย (ก) การประเมินผลลัพธ์หลักด้วยแบบประเมิน ATEC และ (ข) การประเมินผลลัพธ์รองโดยแบบประเมิน CARS (2) ระยะเวลาการรักษา 20 วันติดต่อกัน (3) การติดตามและประเมินผลเป็นเวลา 2 เดือน (วันที่ 5, 14, 21 เดือนที่ 1 และ 2) ผู้ปกครองจะได้

รับการฝึกฝนอย่างเฉพาะเจาะจงในการกระตุ้นพัฒนาการเฉพาะของบุตรในความปกครอง และขอให้ทำโปรแกรมที่บ้านทุกวันเท่าที่จะทำได้

การส้อมและการปกปิด

ก่อนเข้าสู่ช่วงการกระตุ้นในเฟสแรก อาสาสมัครจะถูกส้อมให้ได้รับการกระตุ้นไฟฟ้าอย่างใดอย่างหนึ่ง โดย กลุ่ม A ได้รับการกระตุ้นด้วย anodal tDCS 5 รอบติดต่อกันตามด้วยการกระตุ้นแบบหลอก (sham tDCS) 15 รอบติดต่อกัน หรือกลุ่ม B ได้รับการกระตุ้นด้วย anodal tDCS 20 รอบติดต่อกัน โดยใช้ไฟฟ้ากระแสตรงขนาด 1 mA และใช้อัตราส่วน 1: 1 ในการใช้ web-based system สำหรับการรวบรวมข้อมูลและการส้อมในบล็อกของการส้อมสี่แบบ อาสาสมัครจะถูกขอให้ใช้ยาประจำตัวตามปกติตลอดระยะเวลาของการศึกษา 2 เดือน นักวิจัยที่ทำการส้อมอาสาสมัครไม่มีส่วนร่วมในการรักษา และประเมินได้

การกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก (Transcranial direct current stimulation)

โดยใช้เครื่องกระตุ้น tDCS และขั้วไฟฟ้าขนาด 35 ตร.ซม. จำนวน 1 คู่ ขั้วไฟฟ้าจะถูกหุ้มด้วยฟองน้ำพร้อมเจล (Soterix EASYpad, New York, USA) แบบประกบบน-ล่าง 2 ชั้นต่อขั้วไฟฟ้า ขั้วไฟฟ้าส่งผ่านมาจากแหล่งจ่ายไฟโดยใช้แบตเตอรี่ เครื่องกระตุ้นกระแสไฟฟ้าสูงสุดที่ 2 mA (Thawatchai, Model 03, KhonKaen, Thailand) ขั้วบวกถูกวางไว้เหนือต่อสมองบริเวณ F3 โดยอ้างอิงจาก The international 10-20 EEG electrode placement system และขั้ว

ไฟฟ้าอ้างอิง คือ ขั้วลบวางอยู่บนไหล่ขวาด้านหลัง ข้ามกับขั้วบวก

อุปกรณ์ tDCS ได้รับการออกแบบมาเพื่อให้สามารถกระตุ้นหลอกได้ โดยเฉพาะปุ่มควบคุมที่อยู่ด้านหน้าของเครื่องมือซึ่งถูกล้อมด้วยกระดาษทึบแสง ในขณะที่ทำการกระตุ้นไฟแสดงสถานะการทำงานอยู่ด้านหน้าเครื่องจะสว่างทั้งในช่วงของการกระตุ้นจริงและกระตุ้นหลอก อย่างไรก็ตามสำหรับการกระตุ้นหลอกกระแสไฟฟ้าจะถูกตัดหลังจาก 30 วินาทีหลังจากเริ่มกระตุ้นในขณะที่ไฟแสดงสถานะการทำงานยังคงเปิดอยู่

อาสาสมัครทั้งกลุ่ม A และ B จะได้รับการกระตุ้นด้วย anodal tDCS ขนาด 1 mA เป็นเวลา 20 นาที โดยดำเนินการที่ศูนย์การศึกษาพิเศษ เขตการศึกษา 9 จังหวัดขอนแก่น ประเทศไทยทุกวัน ตลอดช่วงการรักษา ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมไม่สามารถมารับการกระตุ้นได้ ทีมวิจัยจะทำการกระตุ้นที่บ้าน กลุ่ม A ได้รับการกระตุ้นด้วย anodal tDCS วันละรอบ รอบละ 20 นาทีเป็นเวลา 5 วันตามด้วยการกระตุ้นหลอก 15 วันและกลุ่ม B ได้รับการกระตุ้นด้วยขั้วบวก anodal tDCS ตลอด 20 วัน

การบำบัดพิเศษ (Special program)

โปรแกรมการบำบัดพิเศษจะได้รับการกำหนดโดยกุมารแพทย์พัฒนาการ โปรแกรมการบำบัดพิเศษได้แก่ การบำบัดด้วยการปรับพฤติกรรม การบำบัดด้วยความคิดและพฤติกรรม (CBT) กิจกรรมบำบัด กายภาพบำบัด การบำบัดโดยใช้การเรียนรู้และโรงเรียนเป็นฐาน การบำบัดโดยใช้การพูด การบำบัดโดยผู้ปกครองเป็น

สื่อกลาง การฝึกทักษะทางสังคม และการฝึกความสัมพันธ์ร่วมกับผู้อื่น

การฝึกอบรมผู้ปกครองและผู้ดูแล (Parents and caregivers training)

การฝึกอบรมผู้ปกครองและผู้ดูแลสามารถทำให้ประสิทธิภาพของปฏิสัมพันธ์ระหว่างผู้ปกครองกับบุตรหลานออทิสซึมดีขึ้น ตลอดจนส่งเสริมให้เกิดพฤติกรรมที่พึงประสงค์ (เช่น ภาษา การเลียนแบบ และพฤติกรรมทางสังคม) และแก้ไขพฤติกรรมที่ไม่พึงประสงค์ให้ลดลง (เช่น อารมณ์ฉุนเฉียว การทำร้ายตัวเอง และพฤติกรรมซ้ำๆ) เมื่อผู้ปกครองที่ผ่านการฝึกอบรม ทำให้สามารถฝึกบุตรหลานเองได้ อีกทั้งยังเกิดการปรับเปลี่ยนและคงผลรักษาไว้เมื่อเวลาผ่านไป การฝึกอบรมผู้ปกครองและผู้ดูแลในการศึกษานี้ใช้วิธีการสาธิตและการสวมบทบาท (เช่น การฝึกทักษะพฤติกรรม หรือการฝึกขั้นตอนการปฏิสัมพันธ์) การใช้แบบจำลองวิดีโอ การสอนแบบบรรยาย และการฝึกปฏิบัติจริง การฝึกอบรมดำเนินการโดยนักจิตวิทยาาระบบประสาท ทีมจิตเวชเด็ก ครู และเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาพิเศษ เขตการศึกษา 9 จังหวัดขอนแก่น โดยจะทำการฝึกอบรมก่อนการสุ่ม การฝึกอบรมนี้ตามคำแนะนำในคู่มือการรักษาสำหรับออทิสซึม²⁰

การบำบัดด้วยการปรับพฤติกรรม (Behavioral management therapy)

การวิเคราะห์พฤติกรรมประยุกต์ (ABA) เป็นกลวิธีที่ได้จากหลักการของพฤติกรรมเพื่อปรับปรุงพฤติกรรมที่มีนัยสำคัญทางสังคมและระบุผู้รับผิดชอบต่อการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม

แนวทางพฤติกรรมยังมุ่งเน้นไปที่การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมเฉพาะที่สังเกตได้ การบำบัดรักษาในแต่ละคนแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับ อายุ จุดเด่น ความท้าทายในการตั้งโจทย์และปัญหาของแต่ละบุคคล วิเคราะห์พฤติกรรมประยุกต์ ดำเนินการโดยหลายฝ่ายเช่น ครูโรงเรียนพิเศษ ผู้ปกครอง และผู้ดูแล การฝึกอบรมเป็นไปตามคำแนะนำในคู่มือการรักษาสำหรับออทิสซึม (Leaf et al., 2017)

การบำบัดรักษาพฤติกรรมจำกัดและซ้ำซาก (Restricted and repetitive behavioral treatment)

เด็กออทิสซึมอาจพบการเคลื่อนไหวร่างกายแบบจำกัดและซ้ำๆ เช่น การสะบัดมือ การนำของมาเรียงต่อกัน หรือการพูดซ้ำ (echolalia) พฤติกรรมจำกัดและทำซ้ำสามารถทำให้เป็นปัญหาเมื่อเด็กออทิสซึมรบกวนความสามารถในการทำกิจกรรมของบุคคลอื่น (เช่น การเรียน หรือกิจกรรมยามว่าง) และอาจส่งผลกระทบต่อความสัมพันธ์ทางสังคมต่อบุคคลอื่นในเชิงลบ นอกจากนี้ในเด็กออทิสซึมบางคน เมื่อถูกขัดขวางในการทำพฤติกรรมซ้ำๆ หรือมีการเปลี่ยนแปลงกิจวัตรอย่างจำป็น เด็กเหล่านี้ อาจเกิดอาการวิตกกังวล และเกิดปัญหาพฤติกรรมที่รุนแรงขึ้น เช่น พฤติกรรมก้าวร้าว เพื่อให้รูปแบบเดิมหรือกีดกันบุคคลอื่นจากการเปลี่ยนกิจวัตร หากพบว่ามีพฤติกรรมที่จำกัดและทำซ้ำๆ ผู้ปกครองและผู้ดูแลจะได้รับการแนะนำให้ทำการบำบัดแบบ antecedent intervention และ consequence intervention โดยการบำบัดแบบ antecedent treatment ประกอบด้วย การเปลี่ยนแปลงสิ่งแวดล้อม การทำให้เกิดการกระตุ้นซ้ำและแรงเสริมที่หลากหลาย และลดแรง

จูงใจของการทำพฤติกรรมเหล่านี้ จากส่วนการบำบัดแบบ consequence-based treatment ในงานวิจัยนี้ประกอบด้วยกระบวนการทำให้แรงเสริมและการลงโทษที่แตกต่างกัน การบำบัดรักษาเป็นไปตามคำแนะนำในคู่มือการรักษาสำหรับออทิสซึม²¹

การบำบัดด้วยความคิดและพฤติกรรม (Cognitive behavior therapy)

การบำบัดด้วยความคิดและพฤติกรรม (CBT) ใช้ในการรักษาความผิดปกติต่างๆ รวมถึงออทิสซึมการบำบัดด้วยการพูดคุยสามารถช่วยให้เด็กออทิสซึมจัดการปัญหาได้โดยช่วยให้ได้รับรู้และเข้าใจเมื่อเด็กออทิสซึมเกิดพฤติกรรม ความคิด และอารมณ์ที่ไม่พึงประสงค์ซึ่งส่งผลต่อผู้อื่น ในการศึกษาที่ ทีมจิตเวชเด็กได้ฝึกพ่อแม่และผู้ดูแลรับมือกับบุตรหลานออทิสซึมในการทำความเข้าใจปัญหาของพวกเขาโดยการแตกปัญหาเป็นส่วนย่อยๆ ซึ่งการทำแบบนี้เด็กออทิสซึมอาจพบว่าง่ายขึ้นที่จะเห็นว่าส่วนต่างๆเชื่อมต่อกันอย่างไรและผลกระทบที่มีต่อความคิดและอารมณ์ของตนเอง

การออกกำลังกาย (Physical exercise)

การออกกำลังกายระดับปานกลางถึงระดับอย่างหนักสามารถช่วยให้ทั้งสุขภาพกายและจิตใจของเด็กออทิสซึมดีขึ้น การรักษาโดยทั่วไปช่วยลด non-socially reinforced challenging behaviors จนอยู่ในระดับเกือบปกติในระหว่างการออกกำลังกาย โดยการออกกำลังกายจะปฏิบัติอย่างน้อย 45 นาทีต่อครั้ง จำนวน 1 ครั้งต่อวัน ซึ่งจะอยู่ภายใต้การดูแลของครูศูนย์การศึกษาพิเศษและผู้ดูแล

การบำบัด (Physical therapy)

ความล่าช้าของพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อมักพบในเด็กออทิสซึม แพทย์ในงานวิจัยนี้ จะประเมินความล่าช้าในการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อและปรึกษานักกายภาพบำบัดเพื่อปรับโปรแกรมให้ตรงตามจุดเด่นและความจำเป็นของเด็ก และติดตามความคืบหน้าของเด็กกับครอบครัวและผู้เชี่ยวชาญด้านการดูแลสุขภาพอื่นๆ การรักษามุ่งเน้นไปที่การพัฒนาทักษะการเคลื่อนไหวที่เหมาะสมกับวัย การยับยั้งการเคลื่อนไหวที่ไม่เหมาะสม และการตระหนักถึงความปลอดภัย การรักษาโดยรวมไปถึงการตระหนักและการรับรู้ของร่างกาย การสร้างจำลองบทบาทและทักษะการเลียนแบบ การเคลื่อนไหว การเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและส่งเสริมการเคลื่อนไหวที่เหมาะสม เรียนรู้วิธีการกระโดดสองขา ปีนบันได และปั่นจักรยานสามล้อหรือสองล้อ เพื่อปรับปรุงสหสัมพันธ์ของการเคลื่อนไหวและการควบคุมการทรงตัว เช่น การทรงตัวบนกระดานทรงตัว การออกกำลังกายโดยใช้ลูกบอล การเล่นเกมในร่มและกลางแจ้ง การปรับปรุงการเดินและท่าทาง เช่น การยืดกล้ามเนื้ออย่างนุ่มนวลที่ขัดขวางรูปแบบการเดินยับยั้งการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อที่ไม่เหมาะสม และส่งเสริมให้กล้ามเนื้อที่ช่วยรูปแบบการเดินเหมาะสมและการขี่ม้าบำบัด (therapeutic horseback riding)²² นักกายภาพบำบัดในโครงการวิจัยนี้จะเป็นผู้ดูแลการฝึกกายภาพบำบัด 1 ชม./ครั้ง จำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์

การบำบัดรักษาด้วยการบูรณาการประสาทรับความรู้สึก (Sensory integration therapy; SIT)

เด็กออทิสซึมมักมีความผิดปกติทางประสาทความรู้สึก ดังนั้นการศึกษานี้จึงใช้การรักษาโดยใช้ประสาทความรู้สึกเป็นส่วนหนึ่งในการรักษา กิจกรรมที่ใช้ในการบำบัดเป็นกิจกรรมเฉพาะบุคคล โดยพิจารณาจากข้อมูลประสาทความรู้สึกที่เฉพาะเจาะจงในเด็กออทิสซึมแต่ละคน โดยทั่วไปจะรวมถึงการสวมเสื้อหรือสายรัดข้อมือหรือสายรัดข้อเท้าแบบถ่วงน้ำหนัก การนวดบำบัด การใช้แปรง การใช้ therapy ball และกิจกรรมที่เกี่ยวข้อง โดยวิธีการรักษาแบบ SIT จะปฏิบัติ 1 ชั่วโมงต่อครั้ง จำนวน 3 ครั้ง/สัปดาห์โดยนักกิจกรรมบำบัด

การบำบัดรักษาด้วยการบูรณาการเสียง (Auditory integration therapy)

ความไวต่อเสียง เช่น hyperacusis เป็นภาวะที่เมื่อเผชิญกับเสียงบางอย่าง อาจทำให้เกิดความเจ็บปวดและทำให้ความสามารถในการทำงานของลดลง การบำบัดรักษาด้วย AIT จะช่วยจัดการกับความไวต่อเสียงได้โดยการใช้เพลงหรือเสียงที่ดัดแปลงเพลง ใช้เวลา 30 นาที จำนวนสองครั้งทุกวัน

อาชาบำบัด (Therapeutic horseback riding)

การทำอาชาบำบัด (THR) เป็นอีกวิธีการหนึ่งที่ใช้สัตว์มาร่วมในโปรแกรมการบำบัดรักษา ซึ่งถูกนำมาใช้ในการรักษาบุคคลออทิสซึมโดยการทำให้ THR มุ่งเน้นไปที่การพัฒนาการตระหนักรู้ถึงการเคลื่อนไหว การกระจายน้ำหนัก สหสัมพันธ์ของตาและมือ และส่งเสริมการพูด ทั้งยังช่วยให้เด็กออทิสซึมมีประสบการณ์ทางการรับความรู้สึกสัมผัส

และเสียงที่หลากหลาย²³ ในการศึกษานี้ การทำTHR ดำเนินการโดยนักกิจกรรมบำบัด 30 นาที / ครั้งต่อเดือน

ธาราบำบัด (Hydro-therapy)

ธาราบำบัด เป็นวิธีการในการฝึกทักษะประสาทการเคลื่อนไหว (psychomotor skills) และทำให้เกิดพฤติกรรมปรับตัว มุ่งเน้นส่งเสริมการทรงตัว ความเร็วของการเคลื่อนไหว การรักษาท่าทาง สหสัมพันธ์ของร่างกายสองซีก การธาราบำบัด อาทิเช่น การว่ายน้ำ การเล่นน้ำ การเดินในน้ำ^{24,25} ในการศึกษา การทำธาราบำบัดจะดำเนินการโดย นักกายภาพบำบัดและครูวิชาพลศึกษาของศูนย์การศึกษาพิเศษฯ 30 นาที/ครั้งต่อสัปดาห์

การฝึกทักษะทางสังคม (Social skills training)

การฝึกทักษะทางสังคม เป็นแนวทางในการฝึกเพื่อให้สามารถแยกแยะสถานการณ์ทางสังคมที่สำคัญ การสอนมารยาททางสังคมเป็นชุดของกฎง่ายๆ ที่สามารถทำตามได้ เกิดความเข้าใจที่เหมาะสมตามบริบททางสังคม²⁶ การฝึกทักษะทางสังคม มุ่งเน้นการส่งเสริมการสื่อสารทางสังคม การรับรู้ทางสังคม การตระหนักรู้ทางสังคม แรงจูงใจทางสังคม ทักษะการปฏิเสธ ทักษะการร่วมมือ และทักษะปฏิบัติการตอบสนอง กระบวนการการฝึกทักษะทางสังคม อาทิเช่น การฝึกทักษะทางพฤติกรรม การทำวิดีโอแบบตัวอย่าง การบรรยายทางสังคม (social narrative) การใช้เพื่อนร่วมชั้นเป็นสื่อกลางในการรักษา²⁷ ในการศึกษา การฝึกทักษะทางสังคมจะดำเนินการโดย ครูของศูนย์การศึกษาพิเศษฯ ทุกวันๆ ละ 1 ชม.

การฝึกความสนใจร่วมกับผู้อื่น (Joint attention therapy)

การฝึกความสนใจร่วมกับผู้อื่น เป็นการฝึกฝนให้เด็กออทิสซึมสามารถที่สนใจร่วมบุคคลอื่นต่อสิ่งของในบริบททางสังคมเดียวกัน มุ่งเน้นการตอบสนองต่อความสนใจร่วมกับผู้อื่น และการริเริ่มสร้างความสนใจร่วมกับผู้อื่น ส่วนกระบวนการฝึกความสนใจร่วมกับผู้อื่น อาทิเช่น การตอบสนองต่อความสนใจร่วม เช่น การชี้ การชี้ การมองกลับไปมา การชี้ โดยมีเป้าหมายเพื่อนำเสนอ^{28,29} ในการศึกษา การฝึกความสนใจร่วมกับผู้อื่น จะดำเนินการโดย นักพฤติกรรมบำบัดของทีมีวิจัย 1.5 ชม. /ครั้ง จำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์

การบำบัดโดยใช้การเรียนรู้และโรงเรียนเป็นฐาน (Educational and school-based therapies)

การบำบัดรักษาโดยใช้โรงเรียนเป็นฐานจะมีจุดเด่นที่เป็นประโยชน์ด้วยการมีเพื่อนที่มีพัฒนาการปกติเป็นจำนวนมาก และจำนวนครูที่เพียงพอต่อการเรียนการสอน ยิ่งไปกว่านั้นการบำบัดรักษาโดยใช้โรงเรียนอาจช่วยทำให้เกิดการฝึกที่มากขึ้นในด้านการปฏิบัติตัวเมื่ออยู่ในสังคม และทำให้เกิดพฤติกรรมในการจัดจ่อต่อการกินและมืออาหารมากขึ้น รวมทั้งทักษะในการดำเนินกิจวัตรประจำวัน เช่น การแต่งตัว และทำให้กลายเป็นกิจวัตรในทุกวัน³⁰ ส่วนการศึกษาพิเศษสำหรับออทิสซึมในการศึกษานี้ จำแนกตามอายุระดับความรุนแรงของความบกพร่องต่อความสามารถ และลักษณะของประชากร แบ่งออกเป็น 4 ชั้นเรียน ระบบการเรียนการสอนดำเนินการโดย

ครูและเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาพิเศษ เขตการศึกษา 9 จังหวัดขอนแก่น กระบวนการของการบำบัดนี้ ได้แก่ พฤติกรรมบำบัด การบำบัดด้วยความคิดและพฤติกรรม (CBT) การบำบัดพฤติกรรมสำหรับเด็กเล็ก การฝึกการเลียนแบบ การฝึกภาษา (การแสดงออกทางภาษาและการเข้าใจภาษา) ดนตรีบำบัด ระบบแลกเปลี่ยนรูปภาพเพื่อการสื่อสาร การสอนภาษามือ การฝึกการสื่อสารทางสังคม การสอนแบบมีโครงสร้าง การใช้เทคโนโลยีเป็นสื่อในการรักษา การฝึกทฤษฎีทางความคิด การสร้างแบบอย่าง กลยุทธ์ในการสอนอย่างเป็นธรรมชาติ การฝึกอบรมผู้ปกครอง การฝึกอบรมเพื่อนร่วมชั้น การฝึกปฏิบัติการตอบสนองที่จำเป็น ตารางเวลา การทอ้งบทเพื่อเป็นกระบวนการเรียนรู้ในการสนทนา การจัดการตนเอง ทักษะสังคม การใช้เรื่องราวเป็นสื่อในการรักษา การออกกำลังกาย กิจกรรมบำบัด กายภาพบำบัด อาสาบำบัด ธารบำบัด โดยโปรแกรมในแต่ละวัน ความเข้มข้นและความถี่จะถูกประเมินตามอายุ ระดับความรุนแรง และปัญหาของแต่ละคน โดยทางศูนย์การศึกษาพิเศษ เขตการศึกษา 9 จังหวัดขอนแก่น จะดำเนินการในทุกวันทำการ ในส่วนของโปรแกรมการสอนจะดำเนินการโดยครูที่ให้การบำบัดรักษาแก่นักเรียนออทิสซึม³¹ (https://www.unl.edu/asdnetwork/docs/NACEdManual_2ndEd_FINAL.pdf)

การฝึกแก้ไขการพูด (Speech-language therapy)

เด็กออทิสซึมอาจมีปัญหาหลักเกี่ยวกับการสื่อสารด้วยคำพูดและอวัจนภาษา เด็กเหล่านี้อาจ

พบว่าความยากลำบากที่จะมีปฏิสัมพันธ์ทางสังคมในการศึกษานักแก้ไขการพูด จะประเมินวิธีที่ดีที่สุดในการกระตุ้นทักษะการสื่อสารและเพิ่มคุณภาพชีวิตของเด็กออทิสซึมตลอดช่วงการบำบัด นักแก้ไขการพูดจะทำการฝึกครอบครัวนำไปปฏิบัติกับบุตรหลานออทิสซึมเทคนิคเหล่านี้ เช่น การใช้กระดานภาพพร้อมคำพูดเพื่อช่วยให้เด็กเรียนรู้ที่จะสื่อสาร การปรับปรุงการพูดโดยการนัดหรือบริหารริมฝีปากหรือกล้ามเนื้อใบหน้า การบำบัดด้วยภาษาพูดโดยนักบำบัดการพูด ดำเนินการทุกเดือน 1 ชั่วโมง/ครั้ง โดยผู้ปกครองและผู้ดูแล 0.5 ชั่วโมง/ครั้งทุกวัน

การประเมินผล

การศึกษานี้ได้รับการประเมินผลลัพธ์หลัก 3 อย่าง ได้แก่ แบบประเมิน Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) และแบบประเมิน Childhood Autism Rating Scale (CARS) นอกจากนี้ยังมีการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการที่ใช้ tDCS

Autism treatment evaluation checklist (ATEC)

การทดสอบด้วยแบบประเมิน ATEC เป็นผลลัพธ์หลัก โดยแบบสอบถาม ATEC ใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาสำหรับผู้ป่วยออทิสซึมจะได้รับการรายงานจากผู้ประเมิน 2 คน (ผู้ดูแลและครู) ทั้งหมดของแบบประเมินและในแต่ละด้านทั้ง 4 ด้าน: (1) การพูด การใช้ภาษาติดต่อสื่อสาร (14 ข้อ คะแนนเต็ม 28) (2) ความสามารถสังคม (20 ข้อ คะแนนเต็ม 40 คะแนน)

(3) ประสาทรับความรู้สึกและการรับรู้ (18 ข้อ คะแนนเต็ม 36 คะแนน) และ (4) สุขภาพ ร่างกาย และพฤติกรรม (25 ข้อ คะแนนเต็ม 75 คะแนน) คะแนนรวมอยู่ในช่วง 0 ถึง 179 คะแนน และคะแนนที่สูงขึ้นบ่งชี้ถึงอาการแย่ลงในขณะที่คะแนนที่ลดลงบ่งชี้ถึงอาการดีขึ้น³² โดยได้รับการประเมิน ATEC เพื่อเป็นคะแนนพื้นฐานและวันที่ 5, 14, 21 เดือนที่ 1 และ 2 หลังกระตุ้นด้วยไฟฟ้าผ่านกะโหลก

Childhood autism rating scale (CARS)

การประเมินด้วย CARS เป็นการวัดระดับความรุนแรงของออทิสซึม^{33,34} และเป็นผลลัพธ์รองอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับการประเมินโดยใช้การทดสอบ CARS โดยผู้วิจัย 3 คน ซึ่งประเมินอาสาสมัครและสัมภาษณ์ผู้ปกครองและไม่ทราบถึงวิธีการในการกระตุ้นไฟฟ้าของผู้ป่วยแบบประเมิน CARS เป็นการประเมินพฤติกรรมโดยการให้คะแนนจำนวน 15 ข้อที่พัฒนาขึ้นเพื่อการบ่งชี้ความผิดปกติของออทิสซึมตลอดจนอธิบายในเชิงปริมาณถึงระดับของความรุนแรง โดยทั้ง 15 ข้อมีดังต่อไปนี้ ความสัมพันธ์กับผู้คน การเลียนแบบ (verbal and motoric) อารมณ์ การใช้ร่างกาย ความสัมพันธ์กับวัตถุ การปรับตัวกับสิ่งแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลง การตอบสนองทางการมองเห็น การตอบสนองทางการได้ยิน การตอบสนองต่อการกระตุ้นใกล้ๆ การแสดงความกังวล ไม่สบายใจ การสื่อสารด้วยวาจา การสื่อสารด้วยท่าทาง ระดับกิจกรรมทางกาย (motility pattern) ระดับสติปัญญา ความฉลาด ความรู้สึกทั่วไปที่มีบุคคลออทิสซึม³⁵ โดยได้รับการประเมิน CARS เพื่อ

เป็นคะแนนพื้นฐานและวันที่ 5, 14, 21 เดือนที่ 1 และ 2 หลังกระตุ้นด้วยไฟฟ้าผ่านกะโหลก

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ผู้ดูแลจะถูกสอบถามเพื่อรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตลอดจนอาการและอาการแสดงอื่นๆ ทุกวันหลังการรักษา อาสาสมัครจะได้รับการสังเกตอย่างใกล้ชิดโดยแพทย์ในขณะที่ได้รับการกระตุ้นไฟฟ้าส่องผ่านกะโหลก การบันทึกการรายงานสิ้นสุดลงใน 1 เดือนหลังการกระตุ้นครั้งสุดท้าย

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป STATA 10.0 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์คือ สถิติเชิงบรรยาย และ Generalized Estimating Equation (GEE)

ผลการศึกษา

อาสาสมัครออทิสซึมในงานวิจัยจำนวน 24 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม A 12 ราย และกลุ่ม B 12 ราย โดยกลุ่ม A มีอายุเฉลี่ย 5.5 ปี (SD=1.6) และกลุ่ม B มีอายุเฉลี่ย 6.8 ปี (SD=1.8) อาสาสมัครออทิสซึมทั้งหมดเป็นเพศชาย 24 ราย (ร้อยละ 100) รายละเรียงดังตารางที่ 1

1. การเปลี่ยนแปลงของค่าคะแนน ATEC

ผลการศึกษาโดยใช้สถิติ GEE วิเคราะห์ผลของค่าคะแนน ATEC ตลอด 2 เดือน (change over time) ระหว่างกลุ่ม A และกลุ่ม B ไม่พบความเปลี่ยนแปลงในทุกๆ domain ของค่าคะแนน ATEC โดย คะแนนประเมิน ATEC ด้านการพูด การใช้ภาษาติดต่อสื่อสาร มี mean difference =

1.79, 95%CI: -2.31 ถึง 5.90, p-value 0.39, ด้านความสามารถสังคม mean difference = 1.04, 95%CI: -3.98 ถึง 6.06, p-value 0.68, ด้านประสาทรู้สึกและการรับรู้ mean difference = -1.67, 95%CI: -5.57 ถึง 2.24, p-value 0.40, ด้านสุขภาพร่างกายและพฤติกรรม mean difference = -1.67, 95%CI: -8.78 ถึง 6.44, p-value 0.76, คะแนนรวม mean difference = 2.84, 95%CI: -15.23 ถึง 15.23, p-value >0.99)

การศึกษาความเปลี่ยนแปลงภายในกลุ่มพบว่า กลุ่ม A มีระดับความรุนแรงของออทิซึมลดลงกว่า baseline และลดลงอย่างมีนัยสำคัญตลอดจนถึงเดือนที่ 2 หลังรักษาเช่นเดียวกับกลุ่ม B รายละเอียดในตารางที่ 2

2. การเปลี่ยนแปลงของค่าคะแนน CARS

ผลการศึกษาโดยใช้สถิติ GEE วิเคราะห์ผลของค่าคะแนน CARS ตลอด 2 เดือน (change over time) ระหว่างกลุ่ม A และกลุ่ม B ไม่พบความเปลี่ยนแปลงในทุกๆ domain ของค่าคะแนน CARS โดยมี mean difference = 0.33, 95%CI: -4.30 ถึง 4 การศึกษาความเปลี่ยนแปลงภายในกลุ่มพบว่า กลุ่ม A มีระดับความรุนแรงของค่าคะแนน CARS ลดลงกว่า baseline และลดลงอย่างมีนัยสำคัญตลอดจนถึงเดือนที่ 2 หลังรักษาเช่นเดียวกับกลุ่ม B รายละเอียดในตารางที่ 2

3. ผลไม่พึงประสงค์

อาสาสมัครทั้ง 24 คนซึ่งได้รับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงจำนวนคนละ 20 ครั้ง ไม่พบผลไม่พึงประสงค์ใดๆ ที่สำรวจตามโปรโตคอลผล

ข้างเคียงจากการกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกเลย

อภิปรายผลการศึกษา

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องงานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่มีการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบผลของการกระตุ้นด้วย anodal tDCS ร่วมกับการบำบัดพิเศษในการรักษาเด็กออทิซึม พบว่าคะแนน ATEC และ CARS ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญตลอดระยะเวลา 2 เดือนระหว่างอาสาสมัครที่ได้รับการกระตุ้น tDCS จริง 5 ครั้ง เมื่อเทียบกับกลุ่ม 20 ครั้ง นอกจากนี้ยังพบว่าคะแนน ATEC และ CARS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติภายหลังระยะเวลา 2 เดือนหลังได้รับการกระตุ้น tDCS ทั้งกลุ่ม 5 รอบการกระตุ้นและกลุ่ม 20 รอบการกระตุ้น

ผลการลดลงของระดับความรุนแรงของออทิซึมที่ประเมินด้วย ATEC และ CARS ในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม สนับสนุนงานวิจัยที่ผ่านมาที่ใช้โปรโตคอลเดียวกันคือ 1 mA anodal tDCS เหนือสมองส่วน DLPFC ด้านซ้าย มีผลการลดระดับความรุนแรงของออทิซึมที่ประเมินด้วย ATEC และ CARS^{9,10,15} โดยกลไกการทำงานของสมองหลังการกระตุ้นนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากการศึกษาของ เออร์วิญาแพทย์และคณะ 2020 ได้ศึกษาเปรียบเทียบระดับเมตาโบไลต์ในสมองก่อนและหลังกระตุ้นโดยใช้โปรโตคอลการกระตุ้นเดียวกับงานวิจัยนี้ พบว่าหลังการกระตุ้นสมองด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกที่ dorsolateral

prefrontal cortex ด้านซ้าย ด้วยไฟฟ้าขนาด 1 mA จำนวน 5 รอบการกระตุ้นไม่เพียงทำให้เกิดการปรับเปลี่ยนการทำงานของระบบประสาท (neuromodulation) ในบริเวณที่กระตุ้นเท่านั้น แต่ยังปรับเปลี่ยนเครือข่ายการทำงานของสมองที่อยู่ห่างไกลคือ locus coeruleus ซึ่งเป็นสมองที่มีความบกพร่องในบุคคลออทิซึมได้ด้วย นอกจากนี้ยังเชื่อว่าระดับ myoinositol/Creatine ที่สูงขึ้นภายหลังการกระตุ้นเกิดจากกระบวนการสร้างจุดประสานประสาทใหม่ (synaptogenesis) ทั้งที่ตำแหน่งได้ขั้วไฟฟ้าและตำแหน่งที่อยู่ห่างไกลออกไป ทำให้เป็นการฟื้นฟูความบกพร่องของการประสานประสาทในสมองบุคคลออทิซึม¹⁵

เป็นที่น่าสนใจว่า เพราะเหตุใดการกระตุ้น 20 ครั้ง ผลถึงไม่เห็นอกว่าการกระตุ้น 5 ครั้ง ยังไม่สามารถอธิบายอย่างชัดเจนไม่ได้ แต่มีข้อสันนิษฐานที่สนับสนุนว่าการฝึกพิเศษ ที่ประกอบด้วยกิจกรรมต่างๆเช่นในการศึกษานี้มีผลต่อการงอกของเดนไดรต์และการสร้างจุดประสานประสาทใหม่ (synaptogenesis) รวมทั้งจากการศึกษาในครั้งก่อนพบว่า anodal tdcS ก็มีผลต่อ synaptogenesis เช่นเดียวกันด้วย จึงมีความเป็นไปได้ที่ทำให้กระบวนการเหล่านี้จะถึงจุดอิ่มตัวภายใน 5 วันแรกของการกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก เช่นเดียวกันกับ จุดที่ threshold และ hormetic models มาพบในวันที่ 5 หลังการกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก ซึ่งหมายความว่าจุดที่เป็นประโยชน์ต่อการรักษาที่มีผลของความเป็นพิษน้อยที่สุด จะคือวันที่ 5 หลังรักษานั้นเอง³⁶

กลไกการทำงานของ การกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าทำให้เกิดการปรับเปลี่ยนความต่างศักย์ของเซลล์ประสาทในระยะพัก (resting membrane potential) และการปรับเปลี่ยนการทำงานของจุดประสานประสาท (synaptic plasticity) ผ่านทางอัตราการปลดปล่อยสารสื่อประสาทบางชนิด และปรับเปลี่ยนความไวของตัวรับสารสื่อประสาท การปรับเปลี่ยนเหล่านี้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหรือสรีรวิทยาภายในเซลล์ จากการศึกษาที่ผ่านมาการกระตุ้นด้วยขั้วบวกของไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกของเปลือกสมองและ hippocampus ทำให้ความเข้มข้นของแคลเซียมอออนภายในเซลล์เพิ่มขึ้น^{16,37} กลไกการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมภายในเซลล์คือการเพิ่มการเปิดช่องแคลเซียมโดยการเพิ่ม transmembrane potential นอกจากนี้ความเข้มข้นและระยะเวลาที่ยาวนานขึ้นของการกระตุ้นด้วยขั้วบวกของไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก มีผลต่อการสะสมแคลเซียมอออนที่มากขึ้น¹⁶ นอกจากนี้การทดลองในหนูทดลองแสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก ช่วยยกระดับการเพิ่มขึ้นของ astrocytic Ca^{2+} surge ซึ่งส่งเสริม cortical metaplasticity 23 ผลักดันให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหรือสรีรวิทยา (plasticity) ทั้งระยะสั้นและระยะยาว (long term potentiation, LTP)³⁸ 20 นอกจากนี้ยังเชื่อว่าทำให้เกิดการปรับเปลี่ยน brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหรือสรีรวิทยา

ของเปลือกสมองด้วย แนวคิดนี้ได้รับการตรวจสอบโดยการศึกษานในหลอดทดลองว่า การกระตุ้นด้วยขั้วบวกของไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกสามารถกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มขึ้นของความไวต่อการเร่งเร็วของจุดประสานประสาทที่ยังคงมีอยู่เป็นเวลาหลายชั่วโมงหลังจากกระตุ้น (LTP) จาก BDNF³⁹ ผลดังกล่าว ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างหรือสรีรวิทยาภายในเซลล์ ทั้งเซลล์ประสาทที่ตัวกระตุ้นและเซลล์ประสาทที่ห่างไกลออกไป ทำให้เกิดการปรับเปลี่ยนการทำงานของภาวะเชื่อมต่อ (connectivity) อย่างกว้างขวางรวมถึงเครือข่ายระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับความตั้งใจ (attention-related)^{40,41} ทำให้การกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกบริเวณ DLPFC ในอาสาสมัครออทิสซึมซึ่งมีความผิดปกติของ neuronal connectivity ได้ผลดี

การศึกษาของเราพบว่า การปฏิบัติตามโปรแกรมพิเศษตลอดระยะเวลา 2 เดือน ร่วมกับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลก 20 รอบไม่ได้ให้ผลเหนือกว่า 5 รอบการกระตุ้น ทั้งนี้อาจเป็นไปได้ที่เนื่องจาก ผลการศึกษาถึงกลไกการทำงานของ anodal tDCS ข้างต้นเป็นการศึกษาที่ได้จากผู้ใหญ่ ซึ่งการศึกษาของเราเป็นการศึกษาในเด็กที่ค่อนข้างอายุน้อย โครงสร้างของกะโหลกศีรษะที่บางกว่า⁴² myelination ตีกว่า⁴³ ปริมาตร CSF ที่น้อยกว่า⁴⁴ และระยะห่างระหว่างเนื้อสมองกับกะโหลกศีรษะที่น้อยกว่า⁴⁵ ทำให้ผลของ shunting effect ในเด็กน้อยกว่า การส่งผ่านไฟฟ้าไปถึงสมองเป้าหมายจึงดีกว่าในสมองผู้ใหญ่

ซึ่งผลที่เกิดขึ้นนี้ถูกยืนยันโดยการศึกษาผลของ cortical excitability ในเด็กสุขภาพดีจำนวน 19 ราย ที่มีอายุเฉลี่ย 13.9 ปี ทำการกระตุ้นด้วย 1 mA tDCS พบว่า MEP amplitude ที่เกิดขึ้นในเด็กสูงเท่ากับ 2 mA tDCS ในผู้ใหญ่ จากหลักฐานที่กล่าวมา จึงมีความเป็นไปได้ว่า ปริมาณความเข้มไฟฟ้าที่ไปถึงสมองเป้าหมายในการศึกษา tDCS ในเด็กครั้งนี้ มีปริมาณสูงกว่ามาตรฐานที่เกิดขึ้นในผู้ใหญ่ การปรับเปลี่ยนต่างๆภายในสมองอาสาสมัครเด็กออทิสซึมในการศึกษานี้จึงเกิดขึ้นโดยสมบูรณ์ในวันที่ 5 ของการรักษา และแม้จะกระตุ้นต่อไปอีก 15 วันก็ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงการเร่งภายในสมองได้อีก แต่อย่างไรก็ดี ควรทำการศึกษาถึงกลไกระดับเซลล์ของการตอบสนองตาม dose dependent ต่อไป

ผลการลดความรุนแรงของออทิสซึมที่ได้จากการศึกษานี้ ยังดีขึ้นอย่างคงที่ตลอด 2 เดือนหลังรักษา และจากการศึกษาของ Gómez และคณะ¹⁴ ที่ได้ใช้ 20 sessions ของ 1 mA tDCS เหนือสมองส่วน DLPFC นาน 20 นาที พบว่าระดับความรุนแรงของออทิสซึมลดลงและคงอยู่จนถึง 6 เดือน การรักษาในระดับที่ดีขึ้นหลังจากการใช้รอบการกระตุ้นที่สูงขึ้น (sessions response) ยังไม่มีรายงานในทางคลินิก แต่หลักฐานเท่าที่มีอยู่ด้านปริคลินิก แสดงให้เห็นว่ามีความสัมพันธ์ของระยะเวลาการกระตุ้น กับการเกิด cortical excitability ที่นานขึ้น⁴⁶ ตัวอย่างเช่นการใช้รอบการกระตุ้นซ้ำๆ จะให้ผลที่นานกว่าการกระตุ้นครั้งเดียว มีการศึกษาที่พบว่า การกระตุ้นด้วยขั้วบวกของไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกที่ห่างกัน

30 นาที จะส่งผลหลังกระตุ้นนานกว่า 24 ชั่วโมง หากการกระตุ้นด้วยขั้วบวกของไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกที่ห่างกัน 3 ชั่วโมง หรือ 24 ชั่วโมง ผลหลังกระตุ้นจะเกิดในระยะเวลาที่สั้นกว่า 24 ชั่วโมง ดังนั้นระยะห่างของการกระตุ้น จึงมีความสำคัญสำหรับต่อความนานของผลการเปลี่ยนแปลงความไวต่อการถูกกระตุ้นของเปลือกสมอง ยิ่งไปกว่านั้น ผลการศึกษาเหล่านี้ยังชี้ให้เห็นว่าโปรโตคอลการกระตุ้นต่อเนื่องกันอาจมีผลต่อกันได้แม้ว่าผลของความไวต่อการถูกกระตุ้นของเปลือกสมองจะดูเหมือนว่าหายไปแล้ว อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันการศึกษาอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับผลทางสรีรวิทยา และการทำงานที่ดีที่สุดและยาวนานที่สุดในมนุษย์นั้น ยังไม่มี และควรมีการศึกษาต่อไปเกี่ยวกับประเด็นเหล่านี้⁴⁷ รวมทั้งอาจจะมีเชื่อมโยงเกี่ยวกับกลไกการปรับเปลี่ยน BDNF ที่เป็นสื่อกลางให้เกิด late-phase of plasticity⁴⁸ ตามสมมุติฐานที่เชื่อว่ายีน BDNF Val66Met polymorphism ในมนุษย์อาจเป็นปัจจัยในการกำหนดความไวของการกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกในแต่ละบุคคล⁴⁹ ซึ่งการตอบสนองทางไฟฟ้าที่ดีและคงอยู่เป็นระยะเวลานานของการศึกษาในอาสาสมัครออทิสซึมที่ผ่านมาทั้งหมด มีความเป็นไปได้ว่าบุคคลออทิสซึมอาจมีความเกี่ยวข้องกับ BDNF Val66Met polymorphism ด้วย

ข้อจำกัด

การติดตามผลการรักษาอาสาสมัครกลุ่มนี้เกิดในระยะเวลาที่มีการแพร่ระบาดของไวรัสโควิด เพื่อหลีกเลี่ยงการติดต่อดังกล่าวจึงทำการประเมิน

ออนไลน์ที่อาจจะให้ผลคลาดเคลื่อนกว่าการประเมินชนิดเผชิญหน้ากัน

สรุปผลการศึกษา

การกระตุ้นด้วยขั้วบวกของไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกต่อเนื่องกันทุกวันจำนวน 20 รอบ การกระตุ้นร่วมกับการฝึกโปรแกรมพิเศษ มีผลลดระดับความรุนแรงของออทิสซึมและยังคงให้ผลดีคงที่ตลอด 2 เดือนในการติดตามผล ซึ่งผลการรักษาไม่ได้เห็นดีกว่าการกระตุ้นด้วยขั้วบวกของไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกต่อเนื่องกันทุกวันจำนวน 5 รอบการกระตุ้นร่วมกับการฝึกโปรแกรมพิเศษ เพื่อเป็นการประหยัดเวลาและลดความเสี่ยงในจากการรักษา การทุกวันจำนวน 5 รอบการกระตุ้นร่วมกับการฝึกโปรแกรมพิเศษให้ผลคุ้มค่าที่สุด

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณอาจารย์ เจ้าหน้าที่ และผู้บริหารศูนย์การศึกษาพิเศษ เขตการศึกษา 9 จังหวัดขอนแก่น ที่ได้เอื้อเฟื้อสถานที่และให้ความช่วยเหลือในการดำเนินการวิจัยเป็นอย่างดี งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนวิจัยทั่วไป (Invitation Research เลขที่ IN63322) คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น กลุ่มศึกษาวิจัยโรคลมชัก โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และทุนผู้ช่วยวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประจำปีงบประมาณ 2563

เอกสารอ้างอิง

1. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *The Lancet* 2009;374:1627-38.
2. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron* 2007 Oct 25;56:399-413.
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. Schmitz C, Rezaie P. The neuropathology of autism: where do we stand?. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008;34:4-11.
5. Myers SM, Johnson CP, Lipkin PH, Cartwright JD, Desch LW, Duby JC, et al. Management of children with autism spectrum disorders [Internet]. Vol. 120, *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2007. 1162-1182 p. Available from: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/
6. Rogers S, Vismara L. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology* : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53 2008;37:8-38.
7. Nitsche M, Cohen L, Wassermann E, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation* 2008;1:206-23.
8. 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. *Clinical Linguistics & Phonetics* 2011;25:640-54.
9. Amatachaya A, Auvichayapat N, Patjanasoontorn N, Suphakunpinyo C, Ngernyam N, Aree-uea B, et al. Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial. *Behavioural Neurology* 2014;2014:1-7.
10. Amatachaya A, Jensen MP, Patjanasoontorn N, Auvichayapat N, Suphakunpinyo C, Janjarasjitt S, et al. The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. *Behavioural Neurology* 2015;2015:1-11.
11. D'Urso G, Bruzzese D, Ferrucci R, Priori A, Pascotto A, Galderisi S, et al. Transcranial direct current stimulation for hyperactivity and noncompliance in

- autistic disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2015;16:361-6.
12. Gómez L, Vidal B, Maragoto C, Morales L, Berrillo S, Vera Cuesta H, et al. Non-invasive brain stimulation for children with autism spectrum disorders: a short-term outcome study. *Behavioral Sciences* 2017;7:63.
 13. Esse Wilson J, Trumbo MC, Wilson JK, Tesche CD. Transcranial direct current stimulation (tDCS) over right temporoparietal junction (rTPJ) for social cognition and social skills in adults with autism spectrum disorder (ASD). *J Neural Transm* 2018;125:1857-66.
 14. Rothärmel M, Moulrier V, Vasse M, Isaac C, Faerber M, Bendib B, et al. A prospective open-label pilot study of transcranial direct current stimulation in high-functioning autistic patients with a dysexecutive syndrome. *Neuropsychobiology* 2019;78:189-99.
 15. Auvichayapat N, Patjanasoontorn N, Phuttharak W, Suphakunpinyo C, Keeratitanont K, Tunkamnerdthai O, et al. Brain metabolite changes after anodal transcranial direct current stimulation in autism spectrum disorder. *Front Mol Neurosci* 2020;13:70.
 16. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Research* 1995;684:206-8.
 17. Monai H, Ohkura M, Tanaka M, Oe Y, Konno A, Hirai H, et al. Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain. *Nature Communications* 2016;7:11100.
 18. Moriwaki A, Islam N, Hattori Y, Hori Y. Induction of Fos expression following anodal polarization in rat brain. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995;49:295-8.
 19. American Psychiatric Association. Autism Spectrum Disorder. In: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. 2013. p. 50-9.
 20. Leaf JH, Cihon L, Weinkauff SM, Oppenheim-Leaf ML, Taubman M, Leaf R. Parent training for parents of individuals diagnosed with autism spectrum disorder. In: Matson JL, editor. *Handbook of treatments for autism spectrum disorder*. Los Angeles, LA: Los Angeles, LA: Springer International Publishing; 2017. p. 109-26.
 21. Brodhead MT, Rispoli MJ, Wendt O, Akers JS, Gerencser KR, Kim SY.

- Treatment of core symptoms of autism spectrum disorder. in: matson jl, editor. handbook of treatments for autism spectrum disorder. Los Angeles, LA: Los Angeles, LA: Springer International Publishing; 2017. p. 127-44.
22. Hedgecock JB, Dannemiller LA, Shui AM, Rapport MJ, Katz T. Associations of gross motor delay, behavior, and quality of life in young children with autism spectrum disorder. *Phys Ther* 2018;98:251-9.
 23. Kodak T, Carroll RA. Substantiated and unsubstantiated interventions for individuals with ASD. In: Matson JL, editor. *Handbook of treatments for autism spectrum disorder*. Los Angeles, LA: Springer International Publishing; 2017. p. 17-40.
 24. Battaglia G, Agró G, Cataldo P, Palma A, Alesi M. Influence of a specific aquatic program on social and gross motor skills in adolescents with autism spectrum disorders: three case reports. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology* 2019;4:27.
 25. Caputo G, Ippolito G, Mazzotta M, Sentenza L, Muzio MR, Salzano S, et al. Effectiveness of a multisystem aquatic therapy for children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2018;48:1945-56.
 26. Frankel F, Wood JJ. *Social skills success for students with autism/Asperger's : helping adolescents on the spectrum to fit in*. 1st ed. San Francisco: Jossey-Bass; 2011.
 27. Radley KC, O'Handley RD, Sabey CV. Social skills training for children and adolescents with autism spectrum disorder. In: Matson JL, editor. *Handbook of treatments for autism spectrum disorder*. Los Angeles, LA: Los Angeles, LA: Springer International Publishing; 2017. p. 231-54.
 28. Bruinsma Y, Koegel RL, Koegel LK. Joint attention and children with autism: A review of the literature. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10:169-75.
 29. Charman T. Why is joint attention a pivotal skill in autism? Frith U, Hill EL, editors. *Phil Trans R Soc Lond B* 2003; 358:315-24.
 30. Eikeseth S. Additional treatment parameters and issues requiring study: early intensive behavioral intervention (EIBI). In: Matson JL, editor. *Handbook of treatments for autism spectrum disorder*. Los Angeles, LA: Los Angeles, LA: Springer International Publishing; 2017. p. 209-30.

31. NationalAutismCenter. Evidence-Based Practice and Autism in the Schools. 2nd ed. Randolph M, editor. 2015.
32. Geier DA, Kern JK, Geier MR. A prospective cross-sectional cohort assessment of health, physical, and behavioral problems in autism spectrum disorders. *Maedica (Bucur)*. 2012;7:193-200.
33. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980;10:91-103.
34. Chlebowski C, Green JA, Barton ML, Fein D. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2010;40:787-99.
35. Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. Childhood autism rating scale (CARS) and autism behavior checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *J Autism Dev Disord* 2004;34:703-8.
36. Giordano J, Bikson M, Kappenman ES, Clark VP, Coslett HB, Hamblin MR, et al. Mechanisms and effects of transcranial direct current stimulation. *Dose-Response* 2017;15:1559325816685467.
37. Bikson M, Inoue M, Akiyama H, Deans JK, Fox JE, Miyakawa H, et al. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 2004;557:175-90.
38. Greer PL, Greenberg ME. From synapse to nucleus: calcium-dependent gene transcription in the control of synapse development and function. *Neuron* 2008;59:846-60.
39. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. *Neuron* 2010;66:198-204.
40. Keeser D, Meindl T, Bor J, Palm U, Pogarell O, Mulert C, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci* 2011;31:15284-93.
41. Peòà-Gòmez C, Sala-Lonch R, Junquè C, Clemente IC, Vidal D, Bargallò N, et al. Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimul* 2012;5:252-63.
42. Datta A, Truong D, Minhas P, Parra LC, Bikson M. Inter-individual variation during transcranial direct current

- stimulation and normalization of dose using MRI-derived computational models. *Front Psychiatry* 2012;3:91.
43. Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 1994;51:874-87.
 44. Brain Development Cooperative Group. Total and regional brain volumes in a population-based normative sample from 4 to 18 years: the NIH MRI study of normal brain development. *Cereb Cortex* 2012;22:1-12.
 45. Beauchamp MS, Beurlot MR, Fava E, Nath AR, Parikh NA, Saad ZS, et al. The developmental trajectory of brain-scalp distance from birth through childhood: implications for functional neuroimaging. *PLOS ONE* 2011;6:e24981.
 46. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;57:1899-901.
 47. Kuo MF, Polanía R, Nitsche M. Physiology of transcranial direct and alternating current stimulation. In: Gazzaniga M, editor. *The cognitive neuroscience*. 4th ed. Cambridge, MA: MIT Press; 2009. p. 29-47.
 48. Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science* 2004;306:487-91.
 49. Puri R, Hinder MR, Fujiyama H, Gomez R, Carson RG, Summers JJ. Duration-dependent effects of the BDNF Val66Met polymorphism on anodal tDCS induced motor cortex plasticity in older adults: a group and individual perspective. *Front Aging Neurosci* 2015;7:107.