



BRANDAFARIN JOURNAL OF MANAGEMENT

Volume No.: 3, Issue No.: 32, Nov 2022

P-ISSN: 2717-0683 , E-ISSN: 2783-3801

Hyperactivity Disorder

Horiah Hajiloo

Psychologist

Abstract

Hyperactivity or ADHD is a disorder in which hyperactivity, inattention and sudden behaviors are more and more severe than other children. 3 to 5% of children have this disorder and it is more common in boys. It is possible that some of the symptoms are hyperactive and Sudden behaviors and signs of inattention can be seen more in a group. The symptoms of this disease start before the age of 7, but serious problems often arise during school. The main problem of children is their inability to maintain and regulate their behavior, as a result, they often cannot show appropriate behavior that is in harmony with the environment from moment to moment. Their sleeping and eating is not regular, it seems that they interfere in everything and they need constant care. They are not emotionally stable, they laugh or cry suddenly and their behavior is unpredictable or unpredictable. Children's behavior has a bad effect on their performance in the family, community and school and causes negative reactions from the people around them, family, school staff and peers. These behaviors cause serious problems in school and society and cause a decrease in self-confidence and a feeling of inadequacy in these children. It can also be said that if there is no control, the tendency of children with this disorder to drugs is higher than normal people. And as a result, they can create more social anomalies. This research was done in a descriptive way and it seeks ways to treat and control children with this disease. With these children showed.

Keywords: Hyperactivity, impulsive behavior, feeling of inadequacy

اختلال بیش فعالی

حوریه حاجیلو

روانشناس

چکیده

بیش فعالی یا ADHD اختلالی است که در آن پرتحرکی، بی توجهی و رفتارهای ناگهانی بیشتر و شدیدتر از کودکان دیگر وجود دارد 3 تا 5 درصد کودکان به این اختلال مبتلا هستند و در پسرها شایع تر است. ممکن است در بعضی بیشتر علائم پرتحرکی و رفتارهای ناگهانی و در گروهی بالای بی توجهی بیشتر دیده شود. علائم این بیماری قبل از 7 سالگی شروع می شود ولی اغلب در دوران مدرسه مشکلات جدی ایجاد می گردد. مشکل اصلی کودکان عدم توانایی آنها در حفظ و تنظی رفتارشان است، در نتیجه اغلب نمی توانند رفتار مناسبی که لحظه به لحظه با شرایط محیط هماهنگ باشد نشان دهند. خوابیدن و غذا خوردن آنها منظم نیست به نظر میرسد در همه چیز دخالت می کنند و مراقبت دایمی نیاز دارند. از نظر هیجانی ثبات ندارند، بطور ناگهانی می خندند یا گریه می کنند و رفتارشان غیرقابل پیش بینی یا ارزیابی است. رفتار کودکان روی عملکرد آنها در خانواده، اجتماع مردم و مدرسه تاثیر سوء می گذارد و باعث واکنش های منفی اطرافیان، خانواده، کادر مدرسه و همسالان می شود. این رفتارها مشکلات جدی در مدرسه و اجتماع ایجاد می کند و باعث کاهش اعتماد به نفس و احساس بی کفایتی در این کودکان می گردد. همچنین می توان گفت در صورت عدم کنترل، میزان گرایش کودکان دارای این اختلال به مواد مخدر نسبت به افراد عادی بیشتر بوده و در نتیجه می توانند ناهنجاری های اجتماعی بیشتری را به وجود آورند. این پژوهش به روش توصیفی انجام شده است و به دنبال راه های درمان و کنترل کودکان مبتلا به این بیماری می باشد. تا هم در مدرسه، هم در جامعه و هم در خانه بتوان رفتارهای مناسب با این کودکان را نشان داد.

کلید واژگان: بیش فعالی، رفتارهای ناگهانی، احساس بی کفایتی

- تعریف بیماری:

ADHD از اختلالات مزمن روانپزشکی است که در DSM-V با سه مشخصه، (1) تظاهر مرکب (2) تظاهر عمدتاً بی توجه و (3) تظاهر عمدتاً بیش فعال/تکانشی، تعریف شده است.

با تغییرات در DSM-V، امکان تشخیص هم زمان ADHD و اختلال طیف در خودماندگی فراهم شده است. همچنین برای نوجوان 17 ساله و بزرگ تر و بزرگسالان فقط 5 علامت به جای 6 علامت قبلی از علائم بی توجهی یا بیش فعالی و تکانشگری الزامی است. علاوه بر این DSM-V برای نشان دادن تفاوت های رشدی ADHD، در طول زندگی نمونه هایی از علائم را به ملاک های مربوطه افزوده است و برای تایید تشخیص ADHD اختلال ناشی از بی توجهی و / یا بیش فعالی و تکانشگری بایستی حداقل در دو محیط بروز کند و با کارکرد تحصیلی یا اجتماعی متناسب رشدی فرد تداخل نماید (1).

اپیدمیولوژی:

اختلال کم توجهی / بیش فعالی (ADHD) یک اختلال تکاملی عصبی است که تقریباً 8 تا 12 درصد از کودکان در سراسر جهان را تحت تاثیر قرار می دهد و 65٪ علائم ADHD و اختلالات عصبی - روانی تا بزرگسالی ادامه می یابد (2). گزارش های میزان بروز ADHD (اختلال کم توجهی / بیش فعال) از 7 تا 8 درصد کودکان مدارس ابتدایی متغیر است. مطالعات همه گیر شناسی حاکی است که ADHD تقریباً در 2.5 درصد بزرگسالان وجود دارد. میزان ADHD در والدین، خواهر و برادرهای کودکان مبتلا به این اختلال 2 تا 8 برابر شایع تر از جمعیت عمومی است. ADHD در پسرها به نسبت 2 بر 1 تا 9 بر 1 از دخترها شایعتر است. در بستگان درجه اول افراد مبتلا به ADHD، خطر ابتلا به این اختلال و نیز سایر اختلالات نظیر اختلالات رفتار ایذایی، اختلالات اضطرابی و اختلالات افسردگی بالا است. کودکان مبتلا به ADHD احتمالاً در آزمونهای

پیشرفت تحصیلی نسبت به سایر کودکان نمرات ضعیف تری کسب می کنند و شواهدی از شکست های تحصیلی نشان می دهند. در والدین کودکان مبتلا به ADHD میزان بروز اختلالات مصرف مواد بالاتر از حد عادی است. هرچند این اختلال معمولاً تا سن 3 سالگی شروع می شود، اما به جز موارد بسیار شدید عموماً تا زمانی که کودک وارد آماجی یا کودکانستان نشده، تشخیص گذاشته نمی شود یعنی زمانی که اطلاعات معلم در مورد مقایسه توجه و تکانشگری کودک با همسالانش در دست باشد (2).

در طول عمر خطر ابتلا به سایر اختلالات روانی، تحصیلی و مشکلات شغلی، حوادث، جرائم، ناتوانی اجتماعی و اعتیاد را می تواند افزایش دهد و علائم ADHD بر بسیاری از جنبه های زندگی افراد، خانواده ها و جامعه، از جمله آموزشی و پیامدهای اجتماعی، تنش در روابط والدین و فرزندان و افزایش استفاده و هزینه خدمات مراقبت های بهداشتی از افراد تأثیر منفی می گذارد (2).

اتیولوژی:

علت بروز این اختلال متنوع است - عواملی مانند حاملگی، پری ناتال و ژنتیکی با بروز این اختلال مرتبط هستند. با این حال، در بروز بیماری هر بیمار تنها تعدادی از این دلایل نقش دارند.

عوامل محیطی مرتبط با اختلال کم توجهی / بیش فعالی:

بروز اختلال کم توجهی / بیش فعالی با تعدادی از عوامل محیطی در مراحل مختلف رشد سیستم عصبی مرکزی مانند دوره بارداری و پری ناتال مرتبط است (1). در ذیل به برخی از عوامل محیطی مرتبط با این اختلال می پردازیم.

الف) شرایط قبل از بارداری، بارداری و پری ناتال:

تولد زودرس یک عامل خطر مهم در بروز اختلال کم توجهی / بیش فعالی است و گزارش شده است که این اختلال در نوزادانی که با وزن کم یا وزن بسیار کم متولد می شوند، 2.6 تا 4 برابر بیشتر است. تولد زودرس با تغییرات در نورونز و مرگ سلولی همراه است (3)، که باعث کاهش انبساط قشر مغز می شود، حالتی که در ADHD دیده می شود. یکی از دلایل احتمالی افزایش خطر ابتلا در کودکان نارس، التهاب است. افزایش مولکول های مرتبط با التهاب با افزایش خطر ابتلا به علائم اختلال کم توجهی / بیش فعالی همراه است (4). هیپوکسی پری ناتال یک عامل محیطی است که خطر ابتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی را احتمالاً به دلیل تأثیرات آن بر انتقال دوپامینریک و سیگنال دهی نوروتروفیک، افزایش می دهد (5). دریافت مواد مغذی در دوران بارداری برای رشد مناسب مغز بسیار مهم است. مواد مغذی یک عنصر مهم در طول رشد عصبی است که باعث تکثیر و تمایز عصبی سلول های پیش ساز عصبی می شود. کاهش سطح مواد مغذی در طول رشد مغز با اختلال کم توجهی / بیش فعالی و سایر اختلالات رشد عصبی مرتبط است (384) و کاهش سطح سرمی اسید چرب غیراشباع دوکوزاهگزانوئیک (DHA) در بیماران بالغ دارای این اختلال گزارش شده است (75). علاوه بر این، سوء تغذیه یا فعال شدن سیستم ایمنی در مادر باردار یک عامل خطرناک برای اختلال کم توجهی / بیش فعالی و سایر اختلالات عصبی تکاملی است (6). مصرف بالای ساکارز در دوران بارداری احتمالاً با بروز این اختلال مرتبط است. مطالعه ای که روی موش ها انجام شد، گزارش داد که مصرف بالای ساکارز در موش های باردار منجر به بروز علائمی شبیه به این اختلال در فرزندان آنها می شود که افزایش فعالیت حرکتی، کاهش توجه و افزایش تکانشگری را نشان می دهند. علاوه بر این، این فرزندان افزایش ناقل دوپامین (DAT) و کاهش در گیرنده های دوپامین و بیان mRNA را در جسم مخطط نشان دادند (9).

شواهدی در مدل موش صحرایی از تأثیر شرایط پیش از بارداری بر بروز اختلال کم توجهی / بیش فعالی وجود دارد. فرزندان موش های ماده که به مدت 8 هفته قبل از جفت گیری به آنها اتانول تجویز شده بود، علائمی شبیه اختلال کم توجهی / بیش فعالی مانند بیش فعالیتی، تکانشگری، و کمبود توجه نشان دادند. این موش ها همچنین سطوح پایینی از DAT در جسم مخطط و افزایش حضور ناقل نوراپی نفرین (NET) در قشر فرونتال داشتند (10). همچنین مصرف الکل موش های نر قبل از بارداری موش های ماده نیز علائمی شبیه اختلال کم توجهی / بیش فعالی در فرزندان ایجاد می کند که بیانگر کاهش بیان mRNA DAT و پروتئین DAT در قشر و جسم مخطط است. علاوه بر این، محققان تغییرات اپی ژنتیکی را هم در اسپرم این موش های نر در معرض الکل و هم در قشر پیشانی و جسم مخطط فرزندان گزارش می کنند که متیلاسیون افزایش یافته در ناحیه CpG پرموتور ژن DAT را نشان می دهد که با کاهش بیان DAT در فرزندان مطابقت دارد (10).

یکی دیگر از عوامل محیطی، قرار گرفتن در معرض آفات در طول دوران رشد است. مطالعه ای در این خصوص گزارش داد که قرار گرفتن در معرض آفات دلتامترین در دوران بارداری و شیردهی در موش ها منجر به اختلال کم توجهی / بیش فعالی مانند کاهش عملکرد حافظه کاری و توجه، بیش فعالی و رفتارهای تکانشی می شود. همچنین این عامل باعث افزایش حضور گیرنده DAT و D1 در جسم مخطط و همچنین افزایش ترشح دوپامین و افزایش حضور گیرنده دوپامین D1 در هسته اکومبسن شد. محققان یک مطالعه اپیدمیولوژیک در انسان نشان دادند که کودکان (6 تا 15 ساله) با متابولیت های پیرتروئید مشخص در ادرار بیش از دو برابر افراد عادی احتمال ابتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی را دارند (11).

ب) در معرض فلزات سنگین بودن:

یکی از مهمترین عوامل محیطی مرتبط با این اختلال، قرار گرفتن در معرض فلزات سنگین نورو توکسیک است. مطالعه ای که بر روی کودکان مدرسه ای انجام شد نشان داد که کودکان (6 تا 7 ساله) مبتلا به این اختلال سطح بزاق جیوه بالاتری داشتند. با این حال در گروه های سنی مورد مطالعه (12-13 و 15-16 سال)، هیچ ارتباط معنی داری بین افزایش بزاق جیوه و به اختلال کم توجهی / بیش فعالی یافت نشد، اگرچه وابستگی های اندکی وجود داشت، ولی قابل توجه نبود (12).

در مورد منگنز، سطوح خونی خیلی زیاد و خیلی پایین با نقص های شناختی مرتبط است. غلظت بالای منگنز در خون با نقص در فرآیند فکر، خواندن، محاسبات و همچنین با ضریب یادگیری کمتر (نشان دهنده ناتوانی در یادگیری) و خطاهای بیشتر در عملکرد های پیوسته (اندازه گیری توجه و بازداری پاسخ) همراه است. برعکس، سطح پایین منگنز خون با عملکرد ضعیف تر در آزمون استروپ مرتبط است که برای ارزیابی بازداری شناختی استفاده می شود (13). به طور مشابه، مطالعه ای که به رابطه بین منگنز در آب آشامیدنی و اختلال کم توجهی / بیش فعالی پرداخته بود، با افزایش منگنز در آب آشامیدنی، خطر بیشتری در ابتلا به این اختلال (نوع فرعی با تاکید بر اختلال بی توجهی نه نوع ترکیبی آن) را نشان داد (14). با این حال، مطالعه روی منگنز در دندان های شیری کودکان نتوانست ارتباطی بین این فلز و نقص های شناختی نشان دهد (15). وجود سرب در دندان های شیری کودکان به طور مثبت با بیش فعالی یا تکانشگری و همچنین بی توجهی و اختلال مخالفت یا نافرمانی مرتبط است (16). یک مطالعه بر روی کودکان در یک منطقه آلوده به سرب نشان داد که سطوح خونی کادمیوم، سرب و منگنز با مشکلات رفتاری و رفتارهای ضد اجتماعی ارتباط دارد (17). تحقیق دیگری غلظت بالاتری از سرب خون را در کودکان با اختلال کم توجهی / بیش فعالی نشان داد که بیشتر علائم بیش فعالی - تکانشگری در آن غالب بود و به بی توجهی ارتباط نداشت (18). گزارش شده است که هر دو عامل ژنتیکی (19) و اپی ژنتیکی (20) در پاتوژنز مرتبط با سرب در اختلال کم توجهی / بیش فعالی نقش دارند. علاوه بر این، مطالعه ای که در آرژانتین انجام شد نشان داد که کودکانی که غلظت سرب خونی بالایی دارند، بیشتر در معرض ابتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی هستند (21).

با بررسی اثرات قرار گرفتن در معرض فلز در دوران بارداری و کودکی، شواهدی مبنی بر ارتباط بین قرار گرفتن در معرض کادمیوم و اختلال در توانایی شناختی در کودکان یافت شد. همچنین محققان شواهدی دال بر رابطه بین قرار گرفتن در معرض کادمیوم و اختلال کم توجهی / بیش فعالی پیدا نکردند (22). یک مطالعه جدیدتر در مورد قرار گرفتن در معرض کادمیوم در دوران بارداری نشان داد که غلظت بالای کادمیوم خون در دوران بارداری با اعداد بالاتر در تست های تشخیصی اختلال کم توجهی / بیش فعالی در کودکان دختر در سن 6 سالگی مرتبط است، اما در مورد کودکان پسر اینطور نیست (23). اخیراً تحقیقی منتشر شده گزارش داد که کودکان دارای اختلال کم توجهی / بیش فعالی در ادرار خود غلظت بالاتری از کروم، منگنز، کبالت، نیکل، مس، مولیبدن، قلع، باریم و سرب دارند (24). یک مطالعه اخیر که غلظت سرمی فلزات مختلف را در کودکان دارای اختلال کم توجهی / بیش فعالی تجزیه و تحلیل کرد، سطوح پایین کروم، منگنز و روی و همچنین افزایش نسبت مس به روی را در این کودکان گزارش کرد (25). یک فراتحلیل در مورد رابطه بین روی خون و مو و اختلال کم توجهی / بیش فعالی، هیچ تفاوت آماری بین این اختلال و کودکان نمونه کنترل پیدا نکرد (26).

بنابراین، تعدادی از عوامل محیطی مرتبط با بروز اختلال کم توجهی / بیش فعالی وجود دارد. در حالی که عوامل محیطی در همه افراد مبتلا به این اختلال یافت نمی شوند، داده های بررسی شده در اینجا اهمیت محیط را در مراحل مختلف رشد - و حتی قبل از لقاح - با توجه به خطر ابتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی نشان می دهد (27).

اختلالات خواب و اختلال کم توجهی / بیش فعالی:

محرومیت از خواب، چه حاد و چه مزمن، باعث کاهش عملکرد شناختی (یکی از ویژگی های اصلی اختلال کم توجهی / بیش فعالی) می شود. از جمله اختلالات خواب که در بیماران بیش فعالی و کمبود توجه یافت می شود، اختلالات فاز خواب تاخیری، بی خوابی، اختلال در تنفس در خواب، افزایش فعالیت حرکتی در طول شب، اضطراب خواب، فشردن دندان ها، حرکت دوره ای اندام، پاهای بی قرار، افزایش تاخیر در شروع خواب و زمان خواب کوتاه تر، بیداری های شبانه، نارکولپسی (حمله در خواب) و پاراسومنیا (خواب پریشی) است (28). در میان آنها، اختلال فاز خواب تاخیری یکی از شایع ترین مواردی است که در 73 تا 78 درصد از کودکان و بزرگسالان دارای اختلال کم توجهی / بیش فعالی وجود دارد. این حالت شامل تاخیر بین چرخه تمایل به خواب و چرخه شبانه روزی است که منجر به افزایش خواب آلودگی در طول روز و کاهش عملکرد شناختی می شود (29).

اختلال خواب بر هوشیاری روزانه تأثیر می گذارد و باعث ایجاد خواب آلودگی مفرط می شود و می تواند بی توجهی، تکانشگری و بیش فعالی را به عنوان ابزاری برای بیدار ماندن تشدید کند (30). علاوه بر این، داروهای محرک نیز ممکن است باعث اختلال در خواب شوند (31).

اختلالات خواب در بیماران دارای اختلال کم توجهی/ بیش فعالی می تواند باعث اختلالات قابل توجهی در توجه، خلق و خو و رفتار شود (32). از نظر فیزیولوژیکی، شواهدی وجود دارد که همپوشانی بین مراکز مغزی تنظیم کننده خواب و مراکز تنظیم کننده توجه و برانگیختگی را نشان می دهد، بنابراین ممکن است تأثیر یکی از این سیستم ها بر دیگری نیز اثر بگذارد. به طور مشابه، تأثیر مسیرهای نورآدرنژیک و دوپامینرژیک هم در اختلالات اختلال کم توجهی/ بیش فعالی و هم در اختلالات مربوط به خواب یافت می شود (33). برعکس، در طول زمان بیداری، اختلالات خواب علائمی شبیه علائم مشاهده شده در بیماران دارای اختلال کم توجهی/ بیش فعالی ایجاد می کند (34). بنابراین، ارزیابی اختلالات خواب در بیماران مبتلا به علائم اختلال کم توجهی/ بیش فعالی به منظور جلوگیری از تشخیص اشتباه توصیه می شود (35). رابطه بین اختلالات خواب و اختلال کم توجهی/ بیش فعالی پیچیده است. در حالی که اختلال کم توجهی/ بیش فعالی ممکن است باعث ایجاد اختلالات خواب شود، ممکن است این اختلالات به صورت همزمان نیز اتفاق بیفتد (36). علاوه بر این، اختلالات خواب نه تنها یکی از ویژگی های ذاتی اختلال کم توجهی/ بیش فعالی است، بلکه ممکن است یکی از علل آن نیز باشد (37). توضیح احتمالی دیگر برای این تعامل، بیماری عصبی مشترک زمینه ای است که منجر به اختلالات خواب و اختلال کم توجهی/ بیش فعالی می شود (38). یک بررسی اخیر در مورد این موضوع پیشنهاد کرد که اختلالات خواب مزمن یکی از علل اصلی در بروز اختلال کم توجهی/ بیش فعالی است (39).

عوامل ژنتیکی مرتبط با اختلال کم توجهی / بیش فعالی:

مطالعات مختلف تأثیرات ژنتیکی مهمی را در علت بروز اختلال کم توجهی/ بیش فعالی نشان داده اند (40). در این حالت چند ژنی، تعدادی از ژن های مهم نقش دارند و در یک مطالعه گسترده ژنومی ارتباطی بر روی اختلال کم توجهی/ بیش فعالی ۱۲ جایگاه مهم مرتبط با این بیماری تایید شده است (41). بسیاری از ژن هایی که با اختلال کم توجهی/ بیش فعالی مرتبط هستند در فرآیندهایی مانند انتقال عصبی، نوریتوزن، سیناپتوزن یا گیرنده هایی در جایگاه سیناپس ها مشارکت دارند (42). در این بررسی، ما بر روی دو ژن تمرکز خواهیم کرد، یک نوروتروفین (فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز - BDNF) و یک مولکول درگیر در سیگنال دهی دوپامینرژیک (DAT).

الف) فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF).

فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز، یک نوروتروفین با بیان بالا در مغز است که به مقدار زیادی در هیپوکامپ و قشر مغز متمرکز است. این ماده، نقش مهمی در تکامل، تکثیر نورون ها، انتقال، تمایز و بلوغ و همچنین در تشکیل سیناپسی دارد (43).

سطوح پایین این نوروتروفین ممکن است باعث کاهش حجم مغز در بیماران با اختلال کم توجهی / بیش فعالی شده و در هوموستاز و تعادل سیستم دوپامینرژیک تأثیر بگذارد. برخی از درمان های دارویی، سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز پلاسما را تعدیل می کند (44).

فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز در گردش

از آنجایی که فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز قادر است از سد خونی مغزی عبور کند و غلظت آن در پلاسما با سطوح آن در مایع مغزی نخاعی ارتباط زیادی دارد، گزارشاتی حاکی از غلظت کمتر فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز در پلاسمای بیماران مبتلا به اختلال کم توجهی/ بیش فعالی، هم در کودکان (45) و هم در بزرگسالان وجود دارد (46). در مطالعه دیگری که فقط روی کودکان بود، افزایش فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز پلاسما پس از 6 هفته درمان با دوز مؤثر متیل فنیدات مشاهده شد (47). بر این اساس، یک مطالعه اخیر نشان داد که درمان با متیل فنیدیت باعث افزایش فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز سرم در پسران مبتلا به اختلال کم توجهی/ بیش فعالی می شود (48).

یک فراتحلیل (متاآنالیز) اخیراً منتشر شده، شامل مطالعاتی است که سطوح فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز را در بیماران مبتلا به اختلال کم توجهی/ بیش فعالی بدون بیماری همراه مقایسه می کند، تفاوت کلی بین این بیماران و گروه کنترل پیدا نکرد. با این حال، هنگامی که مردان و زنان به طور جداگانه تجزیه و تحلیل شدند، سطوح بالای قابل توجهی از فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز پلاسما در مردان مبتلا به اختلال کم توجهی/ بیش فعالی نسبت به مردان نمونه کنترل پیدا کردند، در حالی که هیچ تفاوتی بین زنان مبتلا به اختلال کم توجهی/ بیش فعالی و گروه سالم یافت نشد (49).

بنابراین، نتایج متفاوت و حتی مخالف در مورد غلظت فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز در پلاسما یا سرم بیماران مبتلا به اختلال کم توجهی/ بیش فعالی به دست آمده است. در حالی که این نشان می دهد که ارتباط بین فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز و اختلال کم توجهی/ بیش فعالی کاملاً مشخص نیست و باید جایگزین های دیگری در نظر گرفته شود. به عنوان مثال، نوسانات در غلظت فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز سرم در نمونه های صبح و عصر گزارش شده است (50)، به این معنی که فقدان رابطه بین غلظت فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز خون محیطی و اختلال کم توجهی/ بیش فعالی ممکن است به دلیل زمانی از روز باشد که نمونه به دست آمده است.

ژنتیک فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز.

تعدادی پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی برای ژن فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز وجود دارد که با اختلال کم توجهی/ بیش فعالی مرتبط است که در آن در کدون (رمز) 66 جایگزینی اسید آمینه اصلی (والین) توسط متیونین صورت می گیرد. اثرات تشریحی این تنوع در هیپوکامپ و قشر مغز آشکارتر است (51).

سایر نوروتروفین ها.

در حالی که فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز به طور گسترده در ارتباط با اختلال کم توجهی / بیش فعالی مورد مطالعه قرار گرفته است، با توجه به نقش مهم نوروتروفین ها در تکامل سیستم عصبی مرکزی و شکل پذیری سیناپسی، این تنها نوروتروفین مورد مطالعه در رابطه با این وضعیت نیست. در این راستا، مطالعاتی در مورد مشارکت فاکتور رشد فیبروبلاست، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، فاکتور رشد شبه انسولین (IGF2) (52)، فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از گلیال (GDNF)، فاکتور رشد عصبی (NGF) و نوروتروفین-3 (NTF-3) (53) در پاتوفیزیولوژی اختلال کم توجهی/ بیش فعالی وجود دارد. فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز، مولکولی است که به شدت در پلاستیسیته سیناپسی دخیل است و نقش اساسی در تکامل سیستم عصبی مرکزی دارد. بنابراین، وجود مطالعات مرتبط با تغییرات در حضور نوروتروفین های سرم، یا پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی های مختلف در ژن آن، با اختلال کم توجهی/ بیش فعالی تعجب آور نیست. با این حال، نقش آن در تکامل این اختلال برای هر نمونه از بیمارانی که تاکنون مورد مطالعه قرار گرفته است ثابت نیست و برای بسیاری از جنبه های این مولکول (سطوح سرمی، پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی) گزارش هایی وجود دارد که نشان دهنده ارتباط بین این اجزاء است، در حالی که محققان دیگر ارتباطی پیدا نکرده اند. این بدان معنا نیست که تغییرات مرتبط با این مولکول برای اختلال کم توجهی/ بیش فعالی مهم نیست، بلکه ترجیحا علت وجود این متغیر در این اختلال را نشان می دهد (54).

ب) سیستم دوپامینرژیک.

سیستم دوپامینرژیک در مراحل اولیه تکامل جنینی دستگاه عصبی مرکزی ظاهر می شود و عدم تعادل در این سیستم ممکن است بر رشد مغز تأثیر بگذارد. این سیستم با تکثیر سلولی، تمایز و انتقال عصبی، سیناپتوژن و نوروژن مرتبط است. بنابراین، جای تعجب نیست که نقش این سیستم انتقال دهنده عصبی در بیماری های عصبی مختلف از جمله اختلال کم توجهی/ بیش فعالی گزارش شود (55). یکی از مولکول های مورد مطالعه در سیستم دوپامینرژیک در رابطه با اختلال کم توجهی/ بیش فعالی، DAT است، مولکولی که مسئول بازجذب دوپامین است و هدف اصلی دو درمان دارویی رایج برای اختلال کم توجهی / بیش فعالی، متیل فنیدات و آمفتامین ها است (55). مطالعات ژنتیکی اهمیت این سیستم انتقال عصبی برای افراد مبتلا به این اختلال را نشان می دهند. گزارش شده است که در موش های هتروزیگوت برای ژن DAT (هتروزیگوت +/-) عملکرد توجه تغییر یافته (76, 56) و بیش فعالی را نشان می دهند (77)، در حالی که مدل های موش با این ژنوتیپ هتروزیگوت علائم عمده ای را نشان نمی دهند. با این حال، موش های با حذف DAT، بیش فعالی (78, 79) و همچنین اختلال در عملکرد فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز قدامی را نشان می دهند که بیش فعالی در این موش ها را می توان با آمفتامین، هالوپریدول و متیل فنیدات کنترل کرد (78). در بیماران مبتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی، DAT کمتری در گانگلیون های پایه، هسته دم دار و پوتامن وجود دارند (80).

سیستم دوپامینرژیک به شدت در پاتوفیزیولوژی اختلال کم توجهی/ بیش فعالی نقش دارد، با توجه به نقش آن در تکامل دستگاه عصبی مرکزی، با سایر شرایط عصبی روانی مانند اوتیسم و اسکیزوفرنی نیز مرتبط است (32).

تغییرات در ساختار و عملکرد مغز در بیماران مبتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی

به عنوان یک بیماری نورودژنراتیو (بیماری عصبی)، اختلال کم توجهی/ بیش فعالی شامل تغییرات مکانیسم هایی مانند نوروژن و سیناپتوژن است. در پاتوفیزیولوژی آن، تغییرات در جنبه های ساختاری قشر جلوی مغز، جسم مخطط، مخچه و تعادل انتقال دهنده های عصبی مانند دوپامین و نوراپی نفرین، نقش کلیدی دارند. هسته دم دار، هسته اکومبنس، پوتامن و گلوبوس پالیدوس برای عملکردهای اجرایی و مدارهای عصبی متصل کننده این قسمتها به قشر پیش پیشانی (prefrontal cortex)، به منظور تنظیم توجه، عمل و رفتار، حیاتی هستند. استریاتوم، بزرگترین منبع دوپامین در مغز است، که بیانگر نقش حیاتی دوپامین در توجه است. این اتصالات همراه با جسم مخطط، منبع کلیدی سیناپس های دوپامینرژیک را نشان می دهند (81). نقش غشای پیش پیشانی برای عملکرد اجرایی ضروری است و برای سازمان دهی و برنامه ریزی آینده، همچنین مهار پاسخ دهی به حواس پرتی برای رسیدن به هدف را به عهده دارد. قسمت خلف و جانبی غشای پیش پیشانی، توجه و پاسخ حرکتی و منطقه بطنی و داخلی هیجان را تنظیم می کند و در واقع آخرین قسمتی از مغز است که بالغ می شود و بلوغ آن در اواخر بزرگسالی رخ می دهد. 2 نوع رسپتور در غشای پیش پیشانی به نام گیرنده دوپامین D1 و آلفا 2A در نورسپتور وجود دارند که به تعادل عصبی شیمیایی برای عملکرد مناسب وابسته هستند. ADHD توام با تغییرات ژنتیکی و ضعف علامت رسانی کاتکول آمین و تاخیر بلوغ غشای پیش پیشانی همراه می باشد. آرنستن در سال 2009، اعلام نمود که غشای پیش پیشانی، در موارد ذیل نقش دارد:

* تنظیم توجه

- تمرکز و باقی ماندن توجه بخصوص در شرایط خسته کننده.
- تمرکز روی موضوع مهم ولی نه برجسته بوسیله مهار پردازش محرک غیر مرتبط و افزایش پردازش محرکهای مرتبط.
- مهار عوامل حواس پرتی داخلی و خارجی.
- تقسیم و تغییر توجه در انجام چندکار.
- مسئول تنظیم توجه با اثر بر غشای حسی.

* تنظیم رفتار

- غشای پیش پیشانی مسئول مهار رفتار نامناسب می باشد.
- در کنار عقده پایه ای و مخچه، خروجی رفتار را به غشای حرکتی و پیش حرکتی ارائه می کند.

* تنظیم هیجانات

- غشای بطنی - داخلی پیش پیشانی به آمیگدال، هیپوتالاموس، و هسته اکومبنس بازتاب دارد و واکنش به تکانه های تهاجمی و بی نظمی هیجانی را ضعیف می کند و عملکرد غیر طبیعی این ناحیه منجر به بیماری سلوک می شود.
- لوب پاریتال و تمپورال در تنظیم توجه (پردازش محرک ها بر اساس اصول ذاتی) نقش دارند. قسمت بطنی و خلفی جریان گیجگاهی مسئول ویژگی دیداری محل اشیا و لوب آهیانه مسئول جهت دهی توجه به بخش های فضایی و زمانی است (82).
- مسیرهای دیگری نیز در ADHD درگیر هستند:

1- شبکه اجرایی

- شبکه کنترل اجرایی مجموعه ای از مهارت های شناختی را که مسئول برنامه ریزی، شروع، توالی و نظارت بر رفتارهای پیچیده هدفمند هستند، هماهنگ می کند.
- شبکه کنترل اجرایی، عدم فعال سازی و کاهش اتصال عملکردی را در ADHD نشان می دهد.

2- شبکه هشجاری

- پیشانی، قشر جداری و تالاموس با هم تعامل دارند و شبکه هشجاری را تشکیل می دهند که از توجه حمایت می کند. شبکه هشدار در افراد مبتلا به ADHD ضعیف تر است

3- شبکه حالت پیش فرض (Default mode network) (DMN)

- شبکه (Default mode network) DMN با شبکه های توجه همبستگی منفی دارد زیرا بخشی از مغز است که در حالت استراحت فعال است. همبستگی منفی بین (Default mode network) DMN و شبکه کنترل فرونتوپاریتال در بیماران مبتلا به ADHD نسبت به افرادی که این اختلال را ندارند ضعیف تر است (83).

مکانیسم های احتمالی متعددی وجود دارد که از طریق آنها این تغییرات محیطی و ژنتیکی صورت می گیرد، که باعث ایجاد یک عملکرد مغزی تغییر یافته می شوند که بر توجه و کنترل تکانش تأثیر می گذارد و توسط سیستم عصبی مرکزی تنظیم می شوند.

الف) مطالعات تصویربرداری مغز.

- کودکان مبتلا به اختلال کم توجهی/ بیش فعالی در مقایسه با کودکان نمونه کنترل، اتصال غیر معمولی در سامانه پاداش مغز دارند. افزایش اتصال هسته اکومبنس با قشر جلوی مغز با تکانشگری بیشتری در این افراد همراه است (84).

کاهش عملکرد و غیر طبیعی مسیرهای قشری - جسم مخطط مدار کورتیکو-استریاتو-تالامو-قشری با اختلال کم توجهی / بیش فعالی مرتبط است. پنج مدار مختلف در تصویربرداری مغز گزارش شده است: مدار توجه پایدار، مدار احساسات، مدار توجه انتخابی، مدار بیش فعالی و مدار تکانشگری-اجباری. چهار مورد از آنها (به جز مدار هیجان) با معیارهای تشخیصی اختلال کم توجهی / بیش فعالی مرتبط بودند. با این حال، پاتونز (بیماری زایی) مدار احساسات نیز با این اختلال مرتبط است (85).

یک مطالعه بر روی کودکان مبتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی، کاهش قابل توجه حجم ماده سفید و همچنین کاهش حجم در قشر و هسته دم دار را گزارش کرد، اگرچه از نظر آماری معنی دار نشد. ضخامت قشر مغز در بیماران مبتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی به صورت دوطرفه در قشر پیش پیشانی و در قشر سینگولیت سمت راست و ساختارهای مرتبط با عملکرد اجرایی و توجه کاهش یافته است. با توجه به شبکه حالت پیش فرض (Default mode network)، اتصال عملکردی در کودکان مبتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی در قشر سینگولیت قدامی و خلفی، قشر جانبی پیش پیشانی، پرنوس چپ و تالاموس کاهش یافته است. با این حال، اتصال در قشر پیشانی میانی خلفی دو طرفه افزایش یافته است (86). یک مسئله مهم در مورد مطالعات تصویربرداری بسیاری از بیماران مبتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی، کوچک بودن حجم نمونه بوده است. یک مطالعه در مقیاس بزرگ بر روی کودکان، نوجوانان و بزرگسالان مبتلا به این اختلال، کاهش سطح در کودکان، عمدتاً در نواحی پیشانی، سینگولیت و گیجگاهی را نشان داد. این اثر در کودکان کوچکتر (4 تا 9 ساله) بارزتر بود. علاوه بر این، ضخامت قشر مغز در کودکان مبتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی نیز در شکنج دوکی شکل و لوب تمپورال کاهش می‌یابد، که این تأثیر در کودکان 10 و 11 ساله بیشتر است. هیچ تغییری در سطح یا ضخامت قشر مغز در بیماران مبتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی نوجوانان یا بزرگسالان مشاهده نشده است (87). متآنالیز از ام آر آی 55 بیمار نتایج زیر را مشخص نمود:

بچه‌ها با اختلال ADHD، کاهش فعالیت منطقه پیشانی - آهیانه ای و شبکه بطنی توجه یا افزایش فعالیت در شبکه DMN (Default mode network)، مناطق بطنی توجه و سوماتوموتور دارند. بزرگسالان با ADHD، کاهش فعالیت در منطقه پیشانی - آهیانه ای یا افزایش فعالیت در شبکه بینایی، قسمت خلفی توجه و شبکه DMN (Default mode network) دارند. نوروترانسمیتر دوپامین به عنوان واسطه اصلی در تقویت سیگنال مغز عمل می‌کند. اجسام سلولی دوپامین در قسمت متراکم ماده سیاه (SN)(Substance nigra) و در ناحیه تگمنتال شکمی (VTA) (Ventral Tegmental Area) قرار دارند.

ماده سیاه به هسته خلفی-جانبی جسم مخطط بازتاب می‌کند و مسئول کنترل حرکتی است و بازتاب از هسته بطنی - داخلی از ناحیه تگمنتوم شکمی مسئول شناخت و اعمال عاطفی می‌باشد (88).

تغییرات مهمی در مورفولوژی مغز در بیماران مبتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی وجود دارد. یک مطالعه برجسته در بیماران مبتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی و افراد کنترل در گروه سنی 6 تا 28 سال انجام شد و این تفاوت‌ها را در مسیرهای تکامل عصبی مورد تجزیه و تحلیل قرار داد. این مطالعه بیان کرد که بیماران با این اختلال به طور کلی کاهش حجم قشر مغز، عمدتاً در لوب های فرونتال و اصولاً به دلیل کاهش سطح و چین های قشری دارند. این نکته قابل توجه است، اگرچه هر دو گروه تغییرات بلوغ ناشی از سن را نشان می‌دهند، اما مسیرهای متفاوتی برای این تغییرات دارند، که نشان می‌دهد اختلال کم توجهی / بیش فعالی با تغییرات پایدار تکاملی در کل قشر مغز بیشتر به دلیل کاهش انبساط سطحی (کاهش سطح و پیچش کمتر) همراه است (33).

ب) الکتروانسفالوگرافی کمی.

همه این تغییرات منجر به تغییر در عملکرد مغز می‌شود. روشی که اغلب برای مطالعه فعالیت مغز مورد استفاده قرار می‌گیرد، الکتروانسفالوگرافی کمی است، زیرا هزینه کم و وضوح زمانی بالایی دارد و نیازی به امکانات خاصی برای انجام ندارد. علاوه بر این، الکتروانسفالوگرافی کمی برای تعیین اثرات درمان‌های دارویی بر فعالیت مغز به منظور ارزیابی اثربخشی (89، 90)، انتخاب گزینه دارویی صحیح برای بیمار (91)، مطالعه اثرات درمان‌های دارویی قبلی بر روی فعلی (92، 93) و همچنین برای تعیین اثر شناختی احتمالی درمان دارویی انتخاب شده استفاده می‌شود (94).

یکی از شاخص‌های مورد استفاده برای اختلال کم توجهی / بیش فعالی نسبت تتا / بتا در ناحیه Cz است. گزارش شده است که کودکان مبتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی (زیرگروه بی توجهی و ترکیبی) افزایش نسبت تتا / بتا را نشان می‌دهند (95). مطالعه دیگری نشان داد که کودکان مبتلا به این اختلال فعالیت دلتا و تتا بیشتری دارند (96). با این حال، برخی از محققان ذکر کرده‌اند که این معیار لزوماً برای تشخیص مفید نیست، زیرا در سایر موارد، با توجه به سن تغییر می‌کند (97).

تعدادی از عوامل بر فعالیت الکتروانسفالوگرافی کمی در بیماران مبتلا به اختلال کم توجهی / بیش فعالی تأثیر می گذارند، این عوامل شامل بیماری های همراه و سن بیماران، قومیت، محیط اجتماعی- فرهنگی در حال توسعه و درجه پیشرفت بیماری روانپزشکی، همانطور که برای وابستگی به الکل بررسی می شود (32).

2-2-4- تظاهرات بالینی و تشخیص:

سابقه مفصل پیش از تولد و الگوهای اولیه رشد کودک و مشاهده مستقیم، معمولاً نشانه های اصلی بیش فعالی و رفتار تکانشی را آشکار می کند. به خصوص در موقعیت هایی که مستلزم توجه مستمند. بیش فعالی ممکن است در بعضی موقعیت ها (مثلاً در مدرسه) مشاهده شده و در موقعیت های دیگر (مثلاً مصاحبه چهره به چهره و تماشای تلویزیون) دیده نشود و ممکن است در فعالیتهای سازمان یافته خوشایند (ورزش) کمتر خود را نشان دهد. ولی تشخیص این اختلال ایجاب می کند که علائم مخرب و مداوم بیش فعالی / تکانشگری یا بی توجهی، حداقل در دوزمین مختلف تخریب ایجاد کرده باشد. برای مثال بسیاری از کودکان دچار ADHD در خانه و مدرسه مشکلاتی دارند.

سایر خصوصیات مشخص کننده ADHD، میدان توجه کوتاه و حواس پرتی است. در مدرسه کودکان مبتلا به این اختلال قادر به انجام دستورالعمل ها نبوده و نیازمند توجه بیشتری از سوی معلمین هستند. آنها در خانه اغلب از خواسته های والدین پیروی نمی کنند و ممکن است برای تکمیل تکالیف نسبتاً ساده لازم شود، والدین چندبار به آنها گوشزد کنند. این کودکان تکانشی عمل می کنند و دچار بی ثباتی هیجانی بوده و تحریک پذیر و انفجاری هستند.

کودکانی که بیش فعالی ویژگی عمده آنهاست، بیشتر برای درمان ارجاع می شوند تا کودکانی که علامت عمده آنها کم توجهی است. در کودکانی که دچار نوع عمدتاً بیش فعالی - تکانشی یا نوع مرکب هستند، نسبت به کودکان مبتلا به نوع عمدتاً بی توجه، احتمال تشخیص ثابت، بالا است و بیشتر آنها به طور همزمان دچار اختلال سلوک می شوند. اختلالات خواندن، ریاضیات، زبان و نگارش ممکن است همراه با ADHD دیده شود. برای رد سایر علل بی توجهی، ارزیابی کلی رشد باید مدنظر قرار گیرد. سابقه تحصیلی و گزارش معلمین از این جهت مهم است که به کمک آن می توان تعیین کرد که مشکلات یادگیری و رفتار کودک در مدرسه عمدتاً ناشی از ناتوانی در حفظ توجه است یا به علت نقصان در درک مطالب درسی ایجاد شده است. مشکلات تحصیلی علاوه بر محدودیت های هوشی، ممکن است ناشی از مسائل تکاملی، طرد اجتماعی، اضطراب، اختلالات خلقی ناشی از نقصان خودآگاه و ضعف خودانگاره بر اثر اختلالات یادگیری باشد. ارزیابی نحوه ارتباط کودک با اطرافیان، سرخ های بارز از وجود ADHD را فراهم می کند.

معاینه وضعیت روانی ممکن است خلق افسرده یا دلسردی را نشان دهد، اما اختلال تفکر یا نقص واقعیت سنجی را نشان نمی دهد. ممکن است حواس پرتی، درجامندگی (perseveration) نشانه هایی از مشکلات دیداری- ادراکی، شنیداری- ادراکی یا اختلالات یادگیری مبتنی بر زبان مشاهده شود. معاینه عصبی ممکن است نشانگر عدم تکامل یا نقصان افتراق دیداری، حرکتی، ادراکی یا شنیداری بدون علائم آشکار اختلالات حدت بینایی یا شنوایی باشد. کودکان مبتلا ممکن است در هماهنگی حرکتی و کپی کردن متناسب با سن اشکال، حرکات متناوب سریع، تمیز راست و چپ، دوسوتوانی (bidexterity) و عدم تقارن رفلکسی دچار مشکل بوده و انواعی از نشانه های جزئی و غیر موضعی عصبی (soft signs) بروز دهند. کودک مبتلا به کانون صرعی لوب گیجگاهی شناخته نشده، ممکن است دچار اختلال رفتاری ثانویه باشد که می تواند شبیه علائم ADHD باشد.

خصوصیات بالینی

اختلال ADHD ممکن است در دوران شیرخواری آغاز شود، هرچند به ندرت تا قبل از دوره نوپایی تشخیص داده می شود. شیرخواران مبتلا به این اختلال در گهواره فعالند، خواب کمی دارند و زیاد گریه می کنند. در مدرسه کودکان مبتلا به ADHD ممکن است به سرعت پاسخ دادن به سوالات امتحانی را شروع کنند، اما پس از جواب دادن یکی دو سوال دست از فعالیت بردارند، ممکن است نتوانند منتظر نوبت خود بشوند و بخواهند به جای هر کس دیگر جواب دهند. در خانه نیز قادر نیستند حتی برای چند لحظه هم خاموش باشند. رفتار تکانشی و ناتوانی آنها برای به تعویق انداختن ارضاء خود از خصوصیات مشخص آنهاست. چنین کودکانی اغلب مستعد حادثه هستند.

خصوصیاتی که بیش از همه ذکر می شود به ترتیب شیوع عبارتند از: بیش فعالی، کم توجهی (میدان توجهی کوتاه، حواس پرتی، درجامندگی (perseveration)، ناتوانی برای تمام کردن تکالیف، تمرکز ضعیف)، تکانشگری (اقدام قبل از اندیشیدن، تغییرات ناگهانی فعالیت، ضعف سازمان دهی و ازجاپردن در کلاس)، اختلال حافظه و تفکر، ناتوانی های اختصاصی یادگیری، نقایص گفتاری و شنیداری، ویژگی های همراه اغلب عبارتند از: نقصان حرکتی ادراکی، بی ثباتی هیجانی و اختلال رشد هماهنگی. درصد قابل ملاحظه ای از کودکان مبتلا به ADHD، علائم رفتارپر خاشگری و نافرمانی را نشان می دهند. مشکلات مدرسه، هم در زمینه مسائل رفتاری و هم در زمینه مسائل یادگیری اغلب همراه با ADHD وجود دارد. اختلالات یادگیری یا ارتباطی همراه که مانع از فراگیری، اندوزش و نشان دادن دانش می شوند، سیر ADHD را پیچیده می سازند.

در اطفال، اختلالات روانی همراه با ADHD شامل اختلال نافرمانی مقابله ایی (oppositional defiant disorder) (30-50٪)، اختلال رفتاری و سلوک (conduct disorder) (3.5-10٪)، اختلال اضطرابی (anxiety) (15-35٪)، اختلال دوقطبی (Bipolar disorder) (5-47٪)، اختلال افسردگی (Depressive disorder) (12-50٪)، اختلال تیک (Tic disorders) (55٪) و اختلال یادگیری (learning disorder) (70-92/10٪)، اختلال اوتیسم (Autism spectrum disorder) (59٪) میباشند (98، 99). این اختلالات همراه، منجر به پیشرفت تحصیلی پایین تر، اختلال در عملکرد اجتماعی، افزایش مصرف مواد و کیفیت پایین زندگی می گردد (50).

اختلال کم توجهی/بیش فعالی نامعین

در DSM-5 اختلال کم توجهی/بیش فعالی نامعین طبقه ای است که مختص اختلالاتی همراه با علائم بارز بی توجهی یا بیش فعالی است که واجد ملاکهای ADHD نیستند.

پیش آگهی:

شیوع ADHD به مرور زمان کاهش می یابد. هرچند دست کم نیمی از کودکان و نوجوانان مبتلا، در دوره بزرگسالی هم مبتلا به ADHD خواهند بود. بسیاری از کودکانی که در ابتدا تشخیص ADHD نوع مرکب را دریافت کرده اند، وقتی بزرگتر می شوند، علائم تکانشگری-بیش فعالی را بروز می دهند و تا سن بزرگسالی واجد ملاک های ADHD نوع بی توجه خواهند بود. در بزرگسالان دچار ADHD همچون کودکان مبتلا میزان اختلالات یادگیری، اختلالات اضطرابی، اختلالات خلقی و اختلالات مصرف مواد بالاتر از جمعیت عمومی است.

درمان:

دارودرمانی، درمان دارویی خط اول درمان ADHD محسوب می شود. **محرکهای دستگاه عصبی مرکزی** داروهای انتخاب اول هستند زیرا مشخص شده اثربخشی بالایی دارند و عموماً عوارض خفیف قابل تحملی ایجاد می کنند. داروهای محرک در کودکان، نوجوانان و بزرگسالان دارای خطرات و ناهنجاریهای شناخته شده قلبی ممنوع هستند. اما در کودکانی که از لحاظ طبی، سالم هستند، سابق مستند مربوط به فرآورده های کوتاه اثر و پیوسته رهش مانند، متیل فنیدیت، دکستروآمفتامین و ترکیب ملح آمفتامین و دکستروآمفتامین بی خطری این داروها را نشان داده اند. ترکیبات جدید از این دسته با افزایش اثرات مطلوب و تقلیل عوارض جانبی وجود دارند.

داروهای غیرمحرک مورد تأیید FDA در درمان ADHD عبارتند از: اتوموکستین (استراترا) که یک مهارکننده بازجذب نوراپی نفرین است، استراترا برخلاف داروهای محرک واجد هشدار جعبه سیاه در مورد احتمال افزایش افکار یا رفتارهای خودکشی است و لازم است کودکان مبتلا به ADHD که تحت درمان با این دارو قرار می گیرند، از نظر این علائم زیرنظر باشند.

آگونیست های آلفا شامل: کلونیدین (Catapres) و گوانفاسین (Tenex) در درمان ADHD موثر بوده اند. FDA اخیراً انواع گسترده رهش کلونیدین (Kapvay) و شکل گسترده رهش گوانفاسین (Intuniv) را در درمان ADHD در کودکان 6 ساله و بالاتر تأیید کرده است. داروهای ضد افسردگی مانند بوپروپیون (Wellbutrin) در درمان ADHD به کار رفته اند که میزان توفیق آنها متغیر بوده است.

داروهای محرک: متیل فنیدیت و فرآورده های آگونیست دوپامین هستند، اما مکانیسم دقیق عمل این داروها ناشناخته مانده است، ثابت شده که متیل فنیدیت در سه چهارم همه کودکان مبتلابه ADHD بسیار موثر بوده و عوارض جانبی نسبتاً معدودی دارد. در برخی کودکان rebound effect پدید می آید که طی آن کمی بعد از قطع دارو، بیش فعالی و تحریک پذیری مختصری پدید می آید. در کودکانی که دارای سابقه تیک های حرکتی هستند، این دارو باید با احتیاط مصرف شود. در برخی موارد متیل فنیدیت ممکن است سبب تشدید اختلال تیک شود. درحالی که در برخی دیگر از کودکان تیک ها تغییری نمی کنند یا حتی بهبود می یابند. یک نگرانی شایع دیگر در مورد متیل فنیدیت امکان توقف رشد و نمو است. در طول دوره های مصرف، متیل فنیدیت با کاهش مختصر سرعت رشد همراه بوده است و اگر چندین سال به صورت مداوم بدون تعطیلات دارویی مصرف شود، سرکوب رشد در حد چندین سانتی متر مشاهده شده است. اما با در نظر گرفتن تعطیلات دارویی در تابستان یا آخر هفته این کودکان معمولاً بیشتر غذا می خورند و به رشد طبیعی می رسند. مشخص شده است که متیل فنیدیت نمرات کودکان بیش فعال را در تکالیف گوش به زنگی نظیر آزمونهای محاسبات ریاضی، تکلیف عملکرد مداوم یا تداعی های جفت افزایش می دهد.

داروهای غیر محرک: اتوموکستین هیدروکلراید (استراترا) یک مهارکننده بازجذب نور اپی نفرین است که از سوی FDA برای درمان ADHD در کودکان 6 ساله و بالاتر تأیید شده است. مکانیسم اثر آن به خوبی مشخص نشده است، اما تصور می شود مهار انتخابی ناقل پیش سیناپسی نوراپی نفرین در اثربخشی دارو نقش داشته باشد. مشخص شده که اتوموکستین

در کودکان و بزرگسالان دچار ADHD در بی توجهی و نیز تکانشگری موثر است. شایعترین عوارض جانبی عبارتند از: کاهش اشتها، ناراحتی شکمی، سرگیجه و تحریک پذیری. در برخی موارد افزایش فشارخون و ضربان قلب گزارش شده است. داروهای آلفا آدرنرژیک از جمله فراورده های کوتاه اثر و گسترده رهش گوانفیسین و کلونیدین درمانهای انتخابی محسوب می شوند. بوپروپیون در برخی کودکان و نوجوانان دچار ADHD تا حدودی موثر بوده است. داروهای سه حلقه ای در درمان ADHD توصیه نمی شود. زیرا احتمال بروز عوارض آریتمی قلبی در مورد آنها وجود دارد.

درمان عوارض جانبی محرکهای CNS: محرکهای CNS عموماً خوب تحمل می شوند. در حال حاضر صاحب نظران بر این نکته متفق القولند که مصرف یکبار در روز داروها با توجه به سهولت مصرف و کاهش عوارض واجهشی (rebound) ارجحیت دارد. روش پیشنهادی برای درمان بیخوابی در این موارد عبارتند از: تجویز دیفن هیدرامین 25-75 mg، دوز اندک ترازودون (50-25 mg) یا افزودن یک داروی آلفا آدرنرژیک مانند گوانفیسین. در برخی موارد پس از چندماه درمان، بیخوابی خودبخود کاهش می یابد.

پایش درمان دارویی: داروهای محرک، اثرات آدرنرژیک دارند و سبب افزایش متوسط فشارخون و ضربان قلب می شوند. توصیه می شود در کودکان و نوجوانانی که تحت درمان با داروهای محرک هستند، سنجش قد، وزن، فشارخون و نبض هر سه ماه یکبار و معاینه جسمی سالی یک بار انجام شود. کار پایش با شروع درمان دارویی آغاز می شود.

مداخلات روانی اجتماعی: مداخلات روانی-اجتماعی برای کودکان دچار ADHD عبارتند از: آموزش روانی، جبران مهارتهای سازماندهی، آموزش والدین، تعدیل رفتار در کلاس و منزل، درمان شناختی رفتاری (CBT) و آموزش مهارتهای اجتماعی. گروههای مهارتهای اجتماعی، آموزش رفتاری والدین کودکان دچار ADHD و مداخلات رفتاری در مدرسه و خانه، به تنهایی و در ترکیب با درمان دارویی ADHD مورد مطالعه قرار گرفته اند. وقتی به این کودکان کمک می شود تا محیط خود را سازمان دهند، اضطرابشان فروکش می کند. همچنین باید در فهم این مسئله به والدین کمک شود که علیرغم کمبودهای فرزندشان در برخی زمینه ها، کودک تکالیف طبیعی تکاملی از جمله: نیاز به مسئولیت پذیری و ایجاد حس تسلط در پیش رو دارد. بنابراین کودکان مبتلا به ADHD از معاف شدن در مقابل مقتضیات، انتظارات و برنامه ریزی هایی که در مورد کودکان دیگر مطرح است، سودی نمی برند. آموزش والدین بخشی لازم از مداخلات روان درمانی ADHD است. اساس اکثر آموزش های والدین کمک به ایجاد مداخلات رفتاری قابل استفاده همراه با تقویت مثبت است که هم رفتارهای تحصیلی و هم رفتارهای اجتماعی را هدف قرار می دهد.

گروه درمانی با هدف اصلاح مهارتهای اجتماعی و افزایش عزت نفس و حس موفقیت در کودکان مبتلایی که در زمینه های گروهی به خصوص در مدرسه دچار مشکلات کارکردی زیادی هستند می تواند بسیار مفید باشد.

مطالعه درمان چند وجهی کودکان و نوجوانان (مطالعه MTA)

مطالعه درمان چندوجهی که با حمایت موسسه ملی سلامت روان در کودکان مبتلا به ADHD و یک کارآزمایی بالینی تصادفی 14 ماهه انجام شد. درمان تلفیقی، فرجام بهتری برای کودکان دچار ADHD و اضطراب و / یا اختلالات خلقی در مقایسه با درمان رفتاری یا درمان سطح جامعه داشت. درمان تلفیقی از لحاظ بهبود علائم مقابله جویی و پرخاشگری، اضطراب و علائم خلقی مهارتهای اجتماعی درجه بندی شده، به وسیله معلم روابط والد کودک و پیشرفت خواندن نسبت به درمان دارویی برتری داشت. به علاوه در گروه ترکیبی میانگین دوز دارو در روز کمتر از گروه درمان دارویی تنها بود.

درمان در بزرگسالان

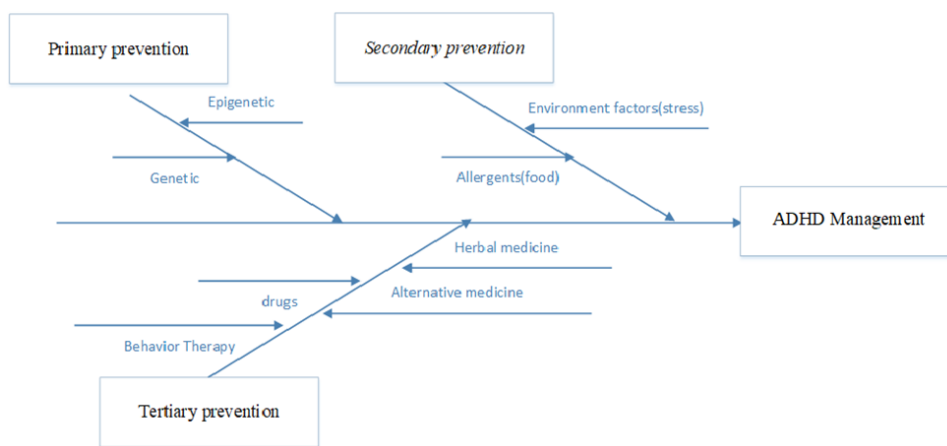
دارودرمانی مشابه کودکان و نوجوانان دچار ADHD است (عمدتاً محرکهای طولانی اثر)، FDA در بزرگسالان فقط محرکهای طولانی اثر را برای درمان ADHD تایید کرده است. نشانه های پاسخ مثبت عبارتند از: افزایش گستره توجه، کاهش تکانشگری و بهبود خلق. ممکن است لازم شود، درمان دارویی به طور نامحدود و تا آخر عمر ادامه یابد. پزشک باید از شیوه های استاندارد برای پایش پاسخ دارویی و پذیرش بیمار استفاده کند (9, 10).

2-2-7- پیشگیری:

علائم این اختلال، اغلب در سال های پیش دبستانی ظاهر می شود. تحقیقات قابل توجهی بر روی حیوانات و انسان ها، شواهدی را ارائه کرده است که تحریکات محیطی و ورزش می تواند بر مغز در حال رشد تأثیر بگذارد. اوایل دوران کودکی یک دوره حیاتی برای تکامل مغز است و مداخله زود هنگام ممکن است برای پرداختن به مجموعه اختلالات عصبی تکاملی، از جمله ADHD، تعیین کننده باشد. مداخله در سنین پایین، به منظور تشخیص ADHD و قبل از ظهور بسیاری از بیماری های همراه مزمن و ویژگی های مرتبط و برای تغییر دوره اختلال مادام العمر معمول، مهم باشد. در ارتباط با طبیعت این اختلال، شواهدی وجود دارد که نشان می دهد بلوغ مغز و بهبود در عملکرد عصبی روانشناختی ممکن است به کاهش شدت و اختلال

علائم ADHD منجر شود. نکته مهم این است که داده‌های اخیر از کارآزمایی‌های بالینی، شواهد اولیه‌ای را نشان می‌دهد که مداخله زود هنگام در ADHD می‌تواند اثربخشی پایداری، فراتر از پایان درمان فعال داشته باشد. مداخلات پیشگیرانه معمولاً با سه عنوان اولیه، ثانویه یا سوم مشخص می‌شوند. پیشگیری‌های اولیه مانع از ظهور یک اختلال یا آسیب می‌شود و معمولاً به شکل اقدامات بهداشت عمومی مانند استفاده از کمربند ایمنی در اتومبیل‌ها، تلقیح برای بیماری‌های ویروسی، یا ترویج ورزش و رژیم غذایی سالم برای پیشگیری از چاقی و بیماری‌های قلبی عروقی است. برای ADHD و سایر اختلالات عصبی رشدی، طرح‌های پیشگیری اولیه شامل برنامه‌هایی است که سلامت مادر در دوران بارداری را ارتقا می‌دهد، مانند هشدارها در مورد مصرف الکل و سیگار، و همچنین اقداماتی برای کاهش سموم محیطی مانند سرب و جیوه.

مداخلات پیشگیرانه ثانویه این اختلال را در مراحل اولیه تشخیص می‌دهد در حالی که ممکن است قابل درمان تر باشد، پیشرفت آن را کندتر کند و/یا مسیر حرکت آن را تغییر می‌دهد تا عوارض بعدی را به حداقل برساند. هدف رویکرد پیشنهادی پیشگیرانه ثانویه، انجام مداخلات برای کاهش احتمال بروز و شدت یا ماندگاری ADHD از زمان اولین تظاهرات با تسهیل رشد و تکامل مغز می‌باشد و به نوبه خود، باید بسیاری از عوارض طولانی مدت معمول ADHD را به حداقل برساند. اجرای موفقیت آمیز این رویکرد وابسته به این مفهوم است که شناسایی اولیه امکان پذیر است. در نهایت، پیشگیری سوم از درمانی استفاده می‌کند که بعید به نظر می‌رسد قابل درمان باشد، اما بعد از بروز اختلال، عوارض را مدیریت یا محدود می‌کند. مثال‌های رایج استفاده از انسولین برای دیابت، برنامه‌های درمان سوء مصرف الکل و مواد مخدر، و مهم‌تر از همه در اینجا، محرک‌های روانی یا آموزش والدین برای افراد مبتلا به ADHD است (100). با توجه به تعاریف سطوح پیشگیری در سیستم بهداشتی درمانی برای بهبود روند مداخلات شکل ذیل طراحی گردید.



شکل 2-1- انواع پیشگیری در اختلال کم توجهی / بیش فعالی

بهبود ارتباط بین بیماران و خانواده‌های آنها، ارائه دهندگان بهداشت اولیه و روان، و پرسنل مدرسه برای درمان موثر ADHD ضروری است.

دستورالعمل‌های آکادمی اطفال آمریکا در مورد این اختلال و تجدید نظر در مورد شدت نیاز به درمان ADHD به عنوان یک بیماری مزمن تأکید می‌کند که عناصر مهم آن به شرح زیر است: 1- روابط قوی و مستمر بین پزشکان، بیماران و خانواده‌های آنها. 2- تمرکز بر آموزش خانواده‌ها در مورد شرایط و درمان‌های آن. 3- درک نیازها و اولویت‌های خانواده؛ 4- ایجاد ارتباط کافی بین همه کسانی که از بیمار مراقبت می‌کنند. 5- تداوم مراقبت، تغییرنیاز و توانایی‌های بیماران و خانواده‌های آنها در طول زمان. 6- ارائه راهنمایی پیش‌بینی‌کننده مناسب در مورد نظارت و پیشگیری از سلامت روان و چالش‌های تحصیلی؛ و 7- ارائه طرح‌های گذار (تغییر از یک حالت به حالت دیگر) (101).

نتیجه گیری

اختلال کم‌توجهی - بیش‌فعالی (Attention-deficit hyperactivity disorder) ADHD یک اختلال رفتاری رشدی است. معمولاً کودک توانایی دقت و تمرکز بر روی یک موضوع را نداشته، یادگیری در او کند است و کودک از فعالیت بدنی غیر معمول و بسیار بالا برخوردار است. اختلال کمبود توجه/بیش‌فعالی از نظر ژنتیکی قابل انتقال است. برخی مادران قادرند نشانه‌های اختلال فرزندانشان را در دوران بارداری یا در سنین اولیه بشناسند. اما معمولاً "این علائم از زمان رشد طبیعی نوباها قابل تشخیص نیستند. حدود 7-12 درصد کودکان به این بیماری مبتلا هستند و در پسرها شایع‌تر است. ممکن است در بعضی بیشتر علائم پرتحرکی و رفتارهای ناگهانی و در بعضی بیشتر علائم بی‌توجهی به چشم بخورد. علائم این بیماری قبل از 7 سالگی شروع می‌شود ولی اغلب در دوران مدرسه مشکلات جدی ایجاد می‌کند و مورد توجه قرار می‌گیرد. این بیماری سال‌هاست که شناخته شده و عوامل متعددی در ایجاد آن نقش دارند. به نظر می‌رسد علت آن بیشتر به نقص در تکامل سیستم اعصاب مربوط باشد. کودکان مبتلا احتمالاً در قسمت‌هایی از مغز که مسئول توجه، تمرکز و تنظیم فعالیت‌های حرکتی است دچار نقائص جزئی هستند.

منابع و مراجع:

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American journal of psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
2. Luo Y, Weibman D, Halperin JM, Li X. A Review of Heterogeneity in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Frontiers in human neuroscience*. 2019;13:42-.
3. Sarris J, Kean J, Schweitzer I, Lake J. Complementary medicines (herbal and nutritional products) in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review of the evidence. *Complementary therapies in medicine*. 2011;19(4):216-27.
4. Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *The Annals of pharmacotherapy*. 2014;48(2):209-25.
5. Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clinical psychology review*. 2011;31(3):328-41.
6. Wong YW, Kim D-g, Lee J-y. Traditional oriental herbal medicine for children and adolescents with ADHD: a systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;2012.
7. Pellow J, Solomon EM, Barnard CN. Complementary and alternative medical therapies for children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2011;16(4):323-37.
8. احمد به پژوه، عباس متولی پور، ولی اله فرزاد، رضا رستمی، مجتبی حبیبی عسگرآبادی. اثربخشی آموزش مهارت‌های مقابله با تنیدگی بر تنیدگی فرزندپروری مادران دارای فرزندان با اختلال کاستی توجه و بیش‌فعالی. *خانواده پژوهی*. 1389; 6(21).
9. Cartwright-Hatton S, McNally D, White C, Verduyn C. Parenting skills training: an effective intervention for internalizing symptoms in younger children? *Journal of child and adolescent psychiatric nursing : official publication of the Association of Child and Adolescent Psychiatric Nurses, Inc*. 2005;18(2):45-52.
10. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/clinical Psychiatry: Wolters Kluwer; 2015.
11. Klassen AF, Miller A, Fine S. Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2004;114(5):e541-7.

12. Schroeder CS, Smith-Boydston JM. Assessment and treatment of childhood problems: A clinician's guide, 3rd ed. New York, NY, US: Guilford Press; 2017. xvi, 648-xvi, p.
13. محمد ناظر، رضا میرزایی راد، محمد رضا مختاری. تاثیر ورزش درمانی بر علائم اختلال بیش فعالی/کم توجهی دانش آموزان دوره ابتدایی رفسنجان. سلامت جامعه. 2017;7(1):50-7.
14. Johnston C, Hommersen P, Seipp C. Acceptability of behavioral and pharmacological treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: Relations to child and parent characteristics. *Behavior Therapy*. 2008;39(1):22-32.
15. محمود نجفی، محبوبه فولاد چنگ، حمید علیزاده، محمدعلی محمدی فر. میزان شیوع اختلال کاستی توجه و بیشفعالی، اختلال سلوک و اختلال نافرمانی مقابله‌ای در دانش آموزان دبستانی. پژوهش در حیطه کودکان استثنایی. 1388، سال نهم: 239-54.
16. Durston S, Konrad K. Integrating genetic, psychopharmacological and neuroimaging studies: A converging methods approach to understanding the neurobiology of ADHD. *Developmental Review*. 2007;27(3):374-95.
17. Abdollahi M, Tabatabaei-Malazy O, Larijani B. A systematic review of in vitro studies conducted on effect of herbal products on secretion of insulin from Langerhans islets. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2012;15(3):447-66.
18. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santosh PJ, Rothenberger A. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 Suppl 1:I102-16.
19. Himpel S, Banaschewski T, Heise C-A, Rothenberger A. The safety of non-stimulant agents for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Expert opinion on drug safety*. 2005;4(2):311-21.
20. Holmskov M, Storebø OJ, Moreira-Maia CR, Ramstad E, Magnusson FL, Krogh HB, et al. Gastrointestinal adverse events during methylphenidate treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis of randomised clinical trials. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178187.
21. Nasri H. Herbal drugs and new concepts on its use. *Journal of Preventive Epidemiology*. 2016;1(1):e01-e.
22. Arzani H. TebbeAkbari. 11121;ق. (Correction and research by the institute of natural medicine's revival, Qom: Jalaleddin publications; 2008.).
23. cheshti MAzK. exir azam. The Institute for Medical History_Islamic and Complementary Medicine, Iran University of Medical Sciences;2004. 12860-1:46;ق.
24. Jorjani S. Zakhireye Khwarazmshahi. 5041,2,3;ق. (Correction by Tajbakhsh H. Tehran University publication; 2005.).
25. Sina I. Ghanoun fi Alteb(Cannnon of Medicine). shamsedineE, editor Beirut,Lebanon: Alaalami Beirut library Press;2005. 1025 2;ق. (Beirut:Alalamy Publication).
26. Aylward GP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2014;35(6):394-407.
27. Briars L, Todd T. A review of pharmacological management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2016;21(3):192-206.
28. Huss M, Duhan P, Gandhi P, Chen C-W, Spannhuth C, Kumar V. Methylphenidate dose optimization for ADHD treatment: review of safety, efficacy, and clinical necessity. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2017.

29. سیدان سا، پور اع. اختلال بیش فعالی نقص توجه و احتمال کاربرد گیاهان دارویی در درمان آن. دومین همایش ملی کاربرد گیاهان دارویی در سبک زندگی و طب سنتی. 1393.
30. بوهرنیگ ا، بایزر ها، گریش م، امیرحسینی آخ. درمان بیماری های کودکان با گیاهان دارویی. 1390.
31. Homberg JR, Kyzar EJ, Nguyen M, Norton WH, Pittman J, Poudel MK, et al. Understanding autism and other neurodevelopmental disorders through experimental translational neurobehavioral models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;65:292-312.
32. Núñez-Jaramillo L, Herrera-Solis A, Herrera-Morales WV. ADHD: Reviewing the Causes and Evaluating Solutions. *J Pers Med*. 2021;11(3):166.
33. Ambrosino S, De Zeeuw P, Wierenga LM, van Dijk S, Durston S. What can cortical development in attention-deficit/hyperactivity disorder teach us about the early developmental mechanisms involved? *Cerebral Cortex*. 2017;27(9):4624-34.
34. Giannopoulou I, Pagida MA, Briana DD, Panayotacopoulou MT. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins. *Hormones*. 2018;17(1):25-32.
35. Gharami K, Das M, Das S. Essential role of docosahexaenoic acid towards development of a smarter brain. *Neurochemistry international*. 2015;89:51-62.
36. Bonvicini C, Faraone S, Scassellati C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Molecular psychiatry*. 2016;21(7):872-84.
37. Udagawa J, Hino K. Impact of Maternal Stress in Pregnancy on Brain Function of the Offspring. *Nihon eiseigaku zasshi Japanese journal of hygiene*. 2016;71(3):188-94.
38. Choi CS, Kim P, Park JH, Gonzales ELT, Kim KC, Cho KS, et al. High sucrose consumption during pregnancy induced ADHD-like behavioral phenotypes in mice offspring. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2015;26(12):1520-6.
39. Choi I, Kim P, Joo SH, Kim MK, Park JH, Kim HJ, et al. Effects of preconceptional ethanol consumption on ADHD-like symptoms in Sprague-Dawley rat offsprings. *Biomolecules & therapeutics*. 2012;20(2):226.
40. Kim P, Choi CS, Park JH, Joo SH, Kim SY, Ko HM, et al. Chronic exposure to ethanol of male mice before mating produces attention deficit hyperactivity disorder- like phenotype along with epigenetic dysregulation of dopamine transporter expression in mouse offspring. *Journal of neuroscience research*. 2014;92(5):658-70.
41. Richardson JR, Taylor MM, Shalat SL, Guillot III TS, Caudle WM, Hossain MM, et al. Developmental pesticide exposure reproduces features of attention deficit hyperactivity disorder. *The FASEB Journal*. 2015;29(5):1960-72.
42. Barry MJ, Almotawah F, Pani SC, Ingle NA. A comparison of salivary mercury levels in children with attention deficit/hyperactivity disorder when compared to age-matched controls: a case-control observational study. *J Contemp Dent Pract*. 2020;21:129-32.
43. Bhang S-Y, Cho S-C, Kim J-W, Hong Y-C, Shin M-S, Yoo HJ, et al. Relationship between blood manganese levels and children's attention, cognition, behavior, and academic performance—a nationwide cross-sectional study. *Environmental research*. 2013;126:9-16.
44. Schullehner J, Thygesen M, Kristiansen SM, Hansen B, Pedersen CB, Dalsgaard S. Exposure to manganese in drinking water during childhood and association with attention-deficit hyperactivity disorder: A nationwide cohort study. *Environmental health perspectives*. 2020;128(9):097004.
45. Chan TJ, Gutierrez C, Ogunseitan OA. Metallic burden of deciduous teeth and childhood behavioral deficits. *International journal of environmental research and public health*. 2015;12(6):6771-87.

46. Liu W, Huo X, Liu D, Zeng X, Zhang Y, Xu X. S100 β in heavy metal-related child attention-deficit hyperactivity disorder in an informal e-waste recycling area. *Neurotoxicology*. 2014;45:185-91.
47. Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM, Nikolas M, Cavanagh K, Karmaus W, et al. Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biological psychiatry*. 2008;63(3):325-31.
48. Nigg JT, Nikolas M, Mark Knottnerus G, Cavanagh K, Friderici K. Confirmation and extension of association of blood lead with attention- deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population- typical exposure levels. *Journal of child psychology and psychiatry*. 2010;51(1):58-65.
49. Nigg JT, Elmore AL, Natarajan N, Friderici KH, Nikolas MA. Variation in an Iron Metabolism Gene Moderates the Association Between Blood Lead Levels and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *Psychol Sci*. 2016;27(2):257-69.
50. Wang C, Li K, Seo DC, Gaylord S. Use of complementary and alternative medicine in children with ADHD: Results from the 2012 and 2017 National Health Interview Survey. *Complementary therapies in medicine*. 2020;49:102352.
51. Muñoz MP, Rubilar P, Valdés M, Muñoz-Quezada MT, Gómez A, Saavedra M, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and its association with heavy metals in children from northern Chile. *International journal of hygiene and environmental health*. 2020;226:113483.
52. Sanders AP, Henn BC, Wright RO. Perinatal and childhood exposure to cadmium, manganese, and metal mixtures and effects on cognition and behavior: a review of recent literature. *Current environmental health reports*. 2015;2(3):284-94.
53. Kim W, Jang Y, Lim Y-H, Kim B-N, Shin CH, Lee YA, et al. The effect of prenatal cadmium exposure on attention-deficit/hyperactivity disorder in 6-year-old children in Korea. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2020;53(1):29.
54. Li Y, Cha C, Lv X, Liu J, He J, Pang Q, et al. Association between 10 urinary heavy metal exposure and attention deficit hyperactivity disorder for children. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27:31233-42.
55. Skalny AV, Mazaletskaya AL, Ajsuvakova OP, Bjørklund G, Skalnaya MG, Chao JC-J, et al. Serum zinc, copper, zinc-to-copper ratio, and other essential elements and minerals in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020;58:126445.
56. Luo J, Mo Y, Liu M. Blood and hair zinc levels in children with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Asian journal of psychiatry*. 2020;47:101805.
57. Wajszilber D, Santiseban JA, Gruber R. Sleep disorders in patients with ADHD: impact and management challenges. *Nature and science of sleep*. 2018;10:453.
58. Bijlenga D, Vollebregt MA, Kooij J, Arns M. The role of the circadian system in the etiology and pathophysiology of ADHD: time to redefine ADHD? *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2019;11(1):5-19.
59. Chamorro M, Lara JP, Insa I, Espadas M, Alda-Diez JA. Evaluation and treatment of sleep problems in children diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder: an update of the evidence. *Revista de neurologia*. 2017;64(9):413-21.
60. Snitselaar MA, Smits MG, van der Heijden KB, Spijker J. Sleep and circadian rhythmicity in adult ADHD and the effect of stimulants: a review of the current literature. *Journal of attention disorders*. 2017;21(1):14-26.
61. Weibel S, Menard O, Ionita A, Boumendjel M, Cabelguen C, Kraemer C, et al. Practical considerations for the evaluation and management of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *L'encephale*. 2020;46(1):30-40.
62. Owens JA. Sleep disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current psychiatry reports*. 2008;10(5):439-44.

63. Perez A, Hunter K. Adenotonsillectomy as a treatment for sleep-disordered breathing in children with ADHD. *Journal of the American Academy of PAs*. 2020;33(10):34-9.
64. Tsai M-H, Huang Y-S. Attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep disorders in children. *Medical Clinics*. 2010;94(3):615-32.
65. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2005;57(11):1313-23.
66. Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature genetics*. 2019;51(1):63-75.
67. Martinez-Morga M, Quesada-Rico MP, Bueno C, Martinez S. [Neurobiological bases of autistic spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: neural differentiation and synaptogenesis]. *Revista de neurologia*. 2018;66(S01):S97-s102.
68. Liu DY, Shen XM, Yuan FF, Guo OY, Zhong Y, Chen JG, et al. The Physiology of BDNF and Its Relationship with ADHD. *Molecular neurobiology*. 2015;52(3):1467-76.
69. Galvez-Contreras AY, Campos-Ordonez T, Gonzalez-Castaneda RE, Gonzalez-Perez O. Alterations of Growth Factors in Autism and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Frontiers in psychiatry*. 2017;8:126.
70. Saadat F, Kosha M, Amiry A, Torabi Parizi G. Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker in Children with Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University*. 2015;4:10-7.
71. Corominas-Roso M, Ramos-Quiroga J, Ribasés M, Sánchez-Mora C, Palomar G, Valero S, et al. Decreased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2013;16:1-9.
72. Amiri A, Torabi Parizi G, Kousha M, Saadat F, Modabbernia MJ, Najafi K, et al. Changes in plasma Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels induced by methylphenidate in children with Attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2013;47:20-4.
73. Sahin S, Yuce M, Alacam H, Karabekiroglu K, Say GN, Salis O. Effect of methylphenidate treatment on appetite and levels of leptin, ghrelin, adiponectin, and brain-derived neurotrophic factor in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2014;18(4):280-7.
74. Zhang J, Luo W, Li Q, Xu R, Wang Q, Huang Q. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in attention-deficit/hyperactivity disorder: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2018;227:298-304.
75. Lanktree M, Squassina A, Krinsky M, Strauss J, Jain U, Macciardi F, et al. Association study of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and LIN-7 homolog (LIN-7) genes with adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2008;147b(6):945-51.
76. Cai Y, Xing L, Yang T, Chai R, Wang J, Bao J, et al. The neurodevelopmental role of dopaminergic signaling in neurological disorders. *Neuroscience Letters*. 2021;741:135540.
77. Cybulska-Klosowicz A, Laczowska M, Zakrzewska R, Kaliszewska A. Attentional deficits and altered neuronal activation in medial prefrontal and posterior parietal cortices in mice with reduced dopamine transporter levels. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2017;85:82-92.

78. Cinque S, Zoratto F, Poleggi A, Leo D, Cerniglia L, Cimino S, et al. Behavioral phenotyping of dopamine transporter knockout rats: compulsive traits, motor stereotypies, and anhedonia. *Frontiers in psychiatry*. 2018;9:43.
79. Mereu M, Contarini G, Buonaguro E, Latte G, Managò F, Iasevoli F, et al. Dopamine transporter (DAT) genetic hypofunction in mice produces alterations consistent with ADHD but not schizophrenia or bipolar disorder. *Neuropharmacology*. 2017;121:179-94.
80. Leo D, Sukhanov I, Zoratto F, Illiano P, Caffino L, Sanna F, et al. Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats. *Journal of Neuroscience*. 2018;38(8):1959-72.
81. Mehta TR, Monegro A, Nene Y, Fayyaz M, Bollu PC. Neurobiology of ADHD: a review. *Current Developmental Disorders Reports*. 2019;6(4):235-40.
82. Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(6):410-22.
83. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1:15020.
84. Sonnenschein SF, Gomes FV, Grace AA. Dysregulation of midbrain dopamine system and the pathophysiology of schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11:613.
85. Dias TGC, Wilson VB, Bathula DR, Iyer SP, Mills KL, Thurlow BL, et al. Reward circuit connectivity relates to delay discounting in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(1):33-45.
86. Zhu Y, Jiang X, Ji W. The mechanism of cortico-striato-thalamo-cortical neurocircuitry in response inhibition and emotional responding in attention deficit hyperactivity disorder with comorbid disruptive behavior disorder. *Neuroscience bulletin*. 2018;34(3):566-72.
87. Wyciszkievicz A, Pawlak MA, Krawiec K. Cerebellar volume in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) replication study. *Journal of child neurology*. 2017;32(2):215-21.
88. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *The American journal of psychiatry*. 2012;169(10):1038-55.
89. Bares M, Brunovsky M, Novak T, Kopecek M, Stopkova P, Sos P, et al. The change of prefrontal QEEG theta cordance as a predictor of response to bupropion treatment in patients who had failed to respond to previous antidepressant treatments. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2010;20(7):459-66.
90. Leuchter AF, McGough JJ, Korb AS, Hunter AM, Glaser PEA, Deldar A, et al. Neurophysiologic predictors of response to atomoxetine in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: a pilot project. *J Psychiatr Res*. 2014;54:11-8.
91. Leuchter AF, Cook IA, Hunter A, Korb A. Use of clinical neurophysiology for the selection of medication in the treatment of major depressive disorder: the state of the evidence. *Clinical EEG and neuroscience*. 2009;40(2):78-83.
92. Hunter AM, Cook IA, Abrams M, Leuchter AF. Neurophysiologic effects of repeated exposure to antidepressant medication: are brain functional changes during antidepressant administration influenced by learning processes? *Medical hypotheses*. 2013;81(6):1004-11.
93. Hunter AM, Cook IA, Leuchter AF. Does prior antidepressant treatment of major depression impact brain function during current treatment? *European Neuropsychopharmacology*. 2012;22(10):711-20.
94. Clemens B, Ménes A, Piros P, Bessenyei M, Altmann A, Jerney J, et al. Quantitative EEG effects of carbamazepine, oxcarbazepine, valproate, lamotrigine, and possible clinical relevance of the findings. *Epilepsy research*. 2006;70(2-3):190-9.

95. Delgado-Mejía ID, Palencia-Avendaño ML, Mogollón-Rincón C, Etchepareborda MC. Theta/beta ratio (NEBA) in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. *Revista de neurologia*. 2014;58:S57-63.
96. Kim J, Lee Y, Han D, Min K, Kim D, Lee C. The utility of quantitative electroencephalography and integrated visual and auditory continuous performance test as auxiliary tools for the attention deficit hyperactivity disorder diagnosis. *Clinical Neurophysiology*. 2015;126(3):532-40.
97. Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *Journal of attention disorders*. 2013;17(5):374-83.
98. Gnanavel S, Sharma P, Kaushal P, Hussain S. Attention deficit hyperactivity disorder and comorbidity: A review of literature. *World J Clin Cases*. 2019;7(17):2420-6.
99. Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998;59 Suppl 7:50-8.
100. Halperin JM, Bédard A-CV, Curchack-Lichtin JT. Preventive interventions for ADHD: a neurodevelopmental perspective. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):531-41.
101. Wolraich ML, Chan E, Froehlich T, Lynch RL, Bax A, Redwine ST, et al. ADHD diagnosis and treatment guidelines: a historical perspective. *Pediatrics*. 2019;144(4).
102. پور می. مقایسه تطبیقی علل، علائم و برنامه درمانی "بیماری مالیخولیا" در منابع طب سنتی ایران با پزشکی نوین. پایان نامه دکتری. 1392.
103. یوسفی م، وحید ح. تحلیلی بر بطن ها و لب های مغزی از دیدگاه طب سنتی. تاریخ پزشکی. 110-91:(27)8;1395.