

โรคสมาธิบกพร่องแนวคิดด้านพยาธิสรีรวิทยา และแนวทางการรักษาในปัจจุบัน

พิลาสัน เตชะเกษม*

Techakasem P. The pathophysiology and management of Attention Deficit hyperactivity disorder, an up date. Chula Med J 1994 Jan; 38(1) : 39-57

This report is a review of medical journals concerning the topic; pathophysiology and management of Attention Deficit hyperactivity disorder. Although there are several studies concerning the aforesaid topic, many of them have no definite conclusion. However, an overview can be concluded as follows : 1). Evidence that could be used to explain the pathophysiology of the disorder include : the abnormalities of neurotransmitters, most significantly dopamine, norepinephrine and serotonin, abnormalities in the circulatory of the brain; abnormalities in the function of various parts of the brain, particularly the right frontal lobe; abnormalities in hormone levels; genetic transmission evidence; food allergies and evidence of brain damage. 2). such evidence must be used collectively to explain the pathophysiology as opposed to using only one particular body of evidence. 3). The aforementioned abnormalities are closely related and could each be a cause of another. 4). A small number of abnormal pathophysiologies are found only in attention deficit hyperactivity disorders and have been proposed for use in the evaluation of attention deficit hyperactivity disorder. 5). The most widely acknowledged treatment up to date is the use of psychostimulants. 6). Side effects of psychostimulants are few and temporary. There is no evidence of side effects concerning growth and lowering of seizure threshold. Report concerning side effects to tic disorders are still inconclusive. 7). Medical treatment must always go hand in hand with psychosocial treatment, the most widely used being behavioral therapy and cognitive therapy. 8) The short-term management results have shown successful. As for results of long term management remain to be seen. However increasing evidence indicate favorable results as well.

Key words : Attention Deficit, Pathophysiology, Therapy

Reprint request : Techakasem P. Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. August 2, 1993.

รายงานนี้เป็นารรวบรวมวารสารทางการแพทย์ในหัวข้อ พยาธิสรีระวิทยาและการรักษาโรคสมาธิบกพร่อง แม้ว่าจะมีการศึกษาในเรื่องดังกล่าวมากมาย แต่หลายเรื่องก็ยังไม่ชัดเจนจากการรวบรวมพอสรุปได้ดังนี้

1. พบหลักฐานต่าง ๆ ที่อาจใช้อธิบายพยาธิสรีระของโรค ได้แก่ ความผิดปกติของสารสื่อประสาท ที่สำคัญคือ dopamine, Norepinephrine และ Serotonin ความผิดปกติของการไหลเวียนโลหิต และภาวะ Metabolism ในสมอง ความผิดปกติของการทำงานของสมองส่วนต่าง ๆ โดยเฉพาะส่วน Frontal ผังขวา ความผิดปกติของฮอโมน หลักฐานการถ่ายทอดทางพันธุกรรม ภาวะภูมิแพ้ต่ออาหาร และหลักฐานการกระทบกระเทือนต่อสมอง

2. ต้องใช้หลักฐานต่าง ๆ นี้ร่วมกันอธิบาย ใช้เพียงหลักฐานใดหลักฐานหนึ่งไม่ได้

3. ความผิดปกติต่าง ๆ มีความสัมพันธ์กันใกล้ชิด และอาจเป็นผลของกันและกัน

4. ความผิดปกติทางพยาธิสรีระจำนวนหนึ่ง พบเฉพาะในเด็กสมาธิสั้นเท่านั้น และได้มีการเสนอให้ใช้ในการตรวจโรคสมาธิบกพร่อง

5. การรักษาที่นิยมมากที่สุดในปัจจุบัน คือ ยากระตุ้นประสาท

6. ผลข้างเคียงของยากระตุ้นประสาธมีน้อยและเป็นชั่วคราว ไม่พบหลักฐานของผลข้างเคียงต่อการเจริญเติบโต และการลด Threshold การชัก ส่วนผลข้างเคียงต่ออาการกระตุกชัก ๆ ของกล้ามเนื้อ รายงานยังขัดแย้งกัน

7. การรักษาด้วยยาต้องดำเนินการไปกับการรักษาทางจิตสังคมเสมอ ที่นิยมคือพฤติกรรมบำบัด และ Cognitive Therapy

8. ผลการศึกษาการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ ในระยะสั้นได้ผลดี ส่วนในระยะยาวยังสรุปแน่ชัดไม่ได้ แต่มีหลักฐานเพิ่มขึ้นว่าได้ผลดีเช่นกัน

โรคสมาธิบกพร่อง (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) เป็นโรคที่พบบ่อยประมาณ 2-4% ของเด็กวัยเรียนในสหรัฐอเมริกา⁽¹⁾ และอาจมีมากกว่าที่เคยรายงานไว้รายงานเดิมเชื่อว่า ความชุกของโรคในยุโรปต่ำกว่าสหรัฐอเมริกา แต่มีหลักฐานว่าความแตกต่างนี้อาจมีไม่มากเท่าที่เคยรายงาน⁽²⁾ สำหรับในประเทศไทยแม้ไม่มีผู้ศึกษาไว้ชัดเจนก็น่าจะมีอุบัติการณ์สูงเช่นเดียวกัน

เด็กที่ป่วยเป็นโรคสมาธิบกพร่องจะมีอาการไม่มีสมาธิ (Inattention) หุนหันพลันแล่น (Impulsivity) และอยู่ไม่สุข (Hyperactivity) เป็นอาการหลัก อาการเหล่านี้สร้างปัญหาให้แก่เด็กและครอบครัวอย่างมาก เช่น เด็กหุนหันทำของเสียหายบ่อย พ่อแม่อารมณ์เสียและลงโทษเด็กบ่อยเด็กเรียนตกซ้ำชั้นแม้ว่าสติปัญญาดีเพราะไม่มีสมาธิ หลักการวินิจฉัยยึดตามสมาคมจิตแพทย์อเมริกาตั้งในตารางที่ 1⁽³⁾ ปัจจุบันพบว่าโรคสมาธิบกพร่องนี้มีอาการต่อเนื่องไปจนโต⁽⁴⁾ 80% มีอาการไปจนถึงวัยรุ่น⁽⁵⁾ และส่วนหนึ่งมีอาการต่อไปจนถึงวัยผู้ใหญ่ ซึ่งมักจะได้รับการวินิจฉัยและตรวจรักษา⁽⁴⁾ แม้ว่าผู้ป่วยส่วนมากจะสามารถดำเนินชีวิตได้⁽⁶⁾ แต่ก็พบปัญหาพฤติกรรมต่อต้านสังคม ปัญหาการเรียน ใช้สารเสพติด ความภาคภูมิใจในตัวเองต่ำ ปัญหาความสัมพันธ์ระหว่างบุคคล และอาการซึมเศร้าได้บ่อย⁽²⁾ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องการการรักษาทางจิตร่วมด้วย⁽⁷⁾ มีผู้กล่าวว่า ADHD เป็นต้นเหตุของปัญหาทางจิตชนิดอื่น ๆ ในผู้ใหญ่⁽⁸⁾

Table 1. Criteria for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

-
- A. A disturbance of at least six months during which at least eight of the following are present:
1. Often fidgets with hands or feet or squirms in seat (in adolescents, may be limited to subjective feelings of restlessness).
 2. Has difficulty remaining seated when required to do so.
 3. Is easily distracted by extraneous stimuli.
 4. Has difficulty awaiting turn in games or group situations.
 5. Often blurts out answers to questions before they have been completed.
 6. Has difficulty following through on instructions from others (not due to oppositional behavior or failure of comprehension), e.g., fails to finish chores.
 7. Has difficulty sustaining attention in tasks or play activities.
 8. Shifts from one uncompleted activity to another.
 9. Often has difficulty playing quietly.
 10. Often talks excessively.
 11. Often interrupts or intrudes on others, e.g., butts into other children's games.
 12. Often does not seem to listen to what is being said to him or her.
 13. Often loses things necessary for tasks or activities at school or home (e.g., toys, pencils, books, assignments).
 14. Often engages in physically dangerous activities without considering possible consequences (not for the purpose of thrill-seeking), e.g., runs into street without looking.
- B. Onset before the age of seven.
- C. Does not meet the criteria for a Pervasive Development Disorder.
-

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาเรื่องสาเหตุของ ADHD มากมาย แม้ยังไม่พบสาเหตุที่แน่นอนแต่ก็พบพยาธิสรีระหลายอย่างที่เกี่ยวข้อและอาจใช้อธิบายการเกิดโรคได้ ปัญหาของการศึกษาสาเหตุของ ADHD คือ

1. โรคนี้มีหลายกลุ่มย่อยซึ่งมีลักษณะแตกต่างกันออกไป
2. มีการแสดงอาการของโรคได้หลายแบบ บางรายมาด้วยปัญหาไม่มีสมาธิ บางรายมาด้วยปัญหาการคบเพื่อน ทำให้การวินิจฉัยยากขึ้น
3. นอกจากอาการจะแตกต่างในแต่ละบุคคลแล้ว ในผู้ป่วยรายเดียวกันที่อยู่ต่าง ๆ กัน ก็มีการแสดงโรคต่างกัน⁽⁶⁾
4. มีโรคบางโรคที่พบร่วมกับ ADHD ได้บ่อย เช่น Learning Disability ทำให้เป็นตัวกวน (Confounding Factor) ในการศึกษา⁽⁷⁾

รายงานนี้รวบรวมวารสารต่าง ๆ ในปัจจุบัน และความเชื่อถือในงานทดลอง งานที่ได้ผลการศึกษาซ้ำ ๆ กัน ส่วนหลักฐานจากการรายงานผู้ป่วย จะกล่าวไว้ในรายงานด้วยว่ามาจากการรายงานผู้ป่วย หลักฐานที่ขัดแย้งกัน จะกล่าวถึงสมมุติฐานที่ใช้อธิบายขัดแย้งนั้น ๆ ด้วย

จากการศึกษาพบพยาธิสรีระวิทยาต่าง ๆ กัน เช่น ความบกพร่องในการทำงานของสมองส่วน Frontal การศึกษาการไหลเวียนโลหิตแต่ละส่วนในสมอง สารสื่อประสาท (Neurotransmitter) รายงานนี้จะกล่าวแยกการศึกษาแต่ละส่วน แต่ที่จริงแล้วพยาธิสรีระแต่ละส่วนอธิบายซึ่งกันและกัน เช่น ภาวะ Metabolism ต่ำที่บริเวณ Striatum ซึ่งเป็นส่วนที่มี Dopamine (DA) อยู่มาก ตรงกับทฤษฎี DA ต่ำ⁽¹⁰⁾ หรือการทดสอบหน้าที่สมองส่วน Frontal ผิดปกติก็พบคลื่นไฟฟ้าสมอง (Electroencephalography, EEG) ผิดปกติที่บริเวณนี้ด้วย⁽⁹⁾ ผู้รวบรวมจะกล่าวหลายทฤษฎีร่วมกันเมื่อเหมาะสม

การรักษาโรคสมาธิบกพร่องมีหลายวิธี และแต่ละวิธีก็ให้ผลการรักษาแตกต่างกันในช่วงอายุต่างๆ ปัจจุบันมีการเน้นการรักษาเด็กสมาธิบกพร่องในวัยก่อนเรียนมากขึ้น เพราะพบว่าโรคสมาธิบกพร่องสามารถตรวจพบได้และให้การช่วยเหลืออย่างถูกต้องตั้งแต่วัยนี้⁽¹¹⁾

พยาธิสรีระวิทยา ADHD

1. สารสื่อประสาท

การศึกษาในปัจจุบันเชื่อว่าความผิดปกติใน ADHD เกิดจากสารสื่อประสาทหลาย ๆ ตัว ไม่ใช่ความผิดปกติของสารสื่อประสาทตัวใดตัวหนึ่ง⁽¹²⁾ การศึกษาได้ผลแตกต่างกันเนื่องจากส่วนใหญ่เป็นการศึกษาจาก Metabolite ของสารสื่อประสาท ซึ่งถูกรบกวนด้วยการรักษาด้วยยา^(12,13)

1.1 Dopamine (DA)

พบว่ามีความสัมพันธ์ DA ต่ำกับผู้ป่วย ADHD หลักฐานแรกสุดการพบ DA ต่ำคือผู้ป่วยโรค Von Economo's Disease ซึ่งมีอาการอยู่ไม่สุข และพบ DA ต่ำ⁽¹⁴⁾ หลักฐานสำคัญอื่นคือ การใช้ยากระตุ้นประสาทซึ่งมีฤทธิ์สำคัญในการเพิ่ม DA จากการเพิ่มการหลั่ง ลดการดูดซึมกลับ หรือเปลี่ยนแปลงความไวของ Receptor⁽⁹⁾ พบว่าการใช้ยากระตุ้นประสาททำให้สัตว์ทดลอง⁽¹⁵⁾ และผู้ป่วยมีอาการอยู่ไม่สุขน้อยลงผลของยาบางส่วนอธิบายด้วย DA ต่ำ อย่างเดียวไม่ได้ เช่น DA Agonist ซึ่งมีผลต่อ DA โดยตรงกลับมีฤทธิ์สั้ยยากระตุ้นประสาทไม่ได้⁽⁶⁾ เพียงแค่มีผลเสริมฤทธิ์ยากระตุ้นประสาทเท่านั้น⁽¹⁶⁾ และการใช้ยา Haloperidol ในขนาดต่ำ ๆ พบว่าช่วยลดอาการได้ด้วย ทั้งที่ Haloperidol มีฤทธิ์ลด DA⁽¹⁶⁾ การศึกษา Metabolite พบว่า MHPG ในปัสสาวะของผู้ป่วยลดลงและเมื่อใช้ยากระตุ้นประสาทแล้ว MHPG ในปัสสาวะเพิ่มขึ้น Shaywitz คาดว่าภาวะ MHPG ในปัสสาวะต่ำเป็นข้อบ่งชี้ว่าผู้ป่วยน่าจะตอบสนองต่อยาได้ดี⁽¹³⁾ แต่หลายรายงานก็ไม่พบความแตกต่างของ MHPG

ในผู้ใหญ่ที่ติดโคเคนและป่วยเป็น ADHD สันนิษฐานว่าการใช้โคเคนเป็นการรักษาตัวเอง (Self-Medication) เนื่องจากโคเคนมีผลเพิ่ม DA Cocores ได้ใช้ Bromocriptine ซึ่งเป็น DA Agonist ขนาด 0.625 มก. 2-4 ครั้งต่อวัน พบว่าสมาธิดีขึ้น และหยุดโคเคนได้นานขึ้น และเสนอให้ใช้ Bromocriptine รักษาคนไข้ติดโคเคนที่สมาธิสั้น⁽⁴⁾

ในปัจจุบันคาดว่า DA ที่ต่ำอาจเป็นลักษณะ Functional Hypodopaminergic จาก Turnover ต่ำลงหรือ Supersensitivity ต่อการปล่อย DA ทำให้อธิบายโดย Metabolite ไม่ได้⁽¹⁴⁾ จากการทดลองในสัตว์การให้ DA ในขนาดต่ำ ๆ จะไปกระตุ้น Autoreceptor ที่ Presynaptic

ขณะที่การให้ DA ขนาดสูง จะไปกระตุ้น Postsynaptic Receptor และพบว่าการกระตุ้นที่ Presynaptic ทำให้การเคลื่อนไหวลดลง ส่วนการกระตุ้นที่ Postsynaptic จะทำให้การเคลื่อนไหวเพิ่มขึ้น และมีการเคลื่อนไหวซ้ำ ๆ (Stereotypy) Szatmari และคณะเสนอว่า เด็กที่มีภาวะสมาธิบกพร่องอาจเกิดจากการเสีย Reciprocal Inhibition ระหว่าง Presynaptic Receptor ที่ Mesocortex และ Postsynaptic Receptor ที่ Striatum⁽¹⁵⁾

1.2 Norepinephrine (NE)

หลักฐานที่สนับสนุนคือ การใช้ยาในกลุ่ม Tricyclic Antidepressant ซึ่งมีผลต่อ NE มาก แล้วคนไข้ดีขึ้น ทฤษฎี NE ยังเกี่ยวข้องกับกลไกเดียวกับทฤษฎี Over และ Under Arousal^(16,17) ซึ่งจะกล่าวต่อไป การศึกษาด้าน Metabolite นั้น ผลยังไม่สอดคล้องกัน ปัจจุบันคิดว่า NE น่าจะเป็นส่วนหนึ่งของการเกิดโรคแต่ไม่ใช่ทั้งหมด โดยมีความผิดปกติในลักษณะไม่สามารถทำงานเป็นปกติ⁽¹⁶⁾ ไม่ใช่เพียงแค่มากเกินไปหรือน้อยเกินไป Eisenberg ใช้ Tyrosine (Precursor ของ NE ซึ่งรักษา Depression ได้ผล) มารักษาในขนาด 100 มก./กก./วันพบว่ายาไม่ได้ผลแต่ไม่พบหลักฐานที่ค้านทฤษฎี NE ได้ Eisenberg ให้ความเห็นว่าผลอาจเกิดจากขนาดยาที่ใช้อาจต่ำเกินไปและเสนอว่า Tyrosine อาจมีฤทธิ์เสริมยากระตุ้นประสาท ซึ่งยังต้องการการวิจัยเพิ่มเติม⁽¹⁸⁾

1.3 Serotonin (5-HT)

หลักฐานสนับสนุน 5-HT น้อยกว่า DA, NE⁽¹⁶⁾ หลักฐาน ไม่ได้เฉพาะเจาะจงกับ ADHD โดยตรง แต่การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า 5-HT เกี่ยวข้องกับ Aggression ในโรคต่าง ๆ เช่น Phenylketonurea, Down's Syndrome⁽¹⁹⁾ คาดว่าภาวะ 5-HT ต่ำสัมพันธ์กับ Aggression ใน ADHD การศึกษา 3H-Imipramine Binding ในเกล็ดเลือดซึ่งแสดงถึงปริมาณ Presynaptic 5-HT ในสมองก็พบว่าลดลงใน ADHD แต่การใช้ Tryptophan ซึ่งเป็น Precursor ของ 5-HT ไม่พบว่ารักษาผู้ป่วย ADHD ได้ การศึกษาโดยใช้ Negative ion (45,000 Negative ions/cm³) ในผู้ป่วย ADHD พบว่าอาการดีขึ้น ซึ่ง Negative ion นี้ มีผลเพิ่ม 5-HT ในสมอง Yates มีความเห็นว่าน่าจะใช้ Negative ion ในการตรวจหา และรักษา ADHD กลุ่มที่มี 5-HT ในเลือดต่ำได้⁽²⁰⁾

1.4 Szatmari กล่าวถึง Phenylethylamine ว่า อาจมีส่วนเกี่ยวข้อง เพราะ MAO-I มีผลเพิ่ม

Phenylethylamine ด้วย⁽¹⁵⁾

2. Glucose Metabolism

การศึกษา Glucose metabolism ได้จากการศึกษา PET Scan⁽¹⁾ โดยใช้ Fluoro- 2-Deoxy-D Glucose พบว่า ADHD มี Frontal Hypometabolism โดยเฉพาะในส่วน Premotor Cortex, Superior Frontal Cortex ซึ่งเป็นส่วนเกี่ยวข้องกับสมาธิและการเคลื่อนไหวนอกจากนั้น Premotor Cortex ยังมีความสำคัญในการลด Autonomic Response ต่อสิ่งเร้าแต่เมื่อให้ผู้ป่วยทดสอบ Continuous Performance Testing (CPT) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ Glucose Metabolism จากขณะปกติทฤษฎีนี้สอดคล้องกับทฤษฎี Hypoarousal⁽⁹⁾

3. การไหลเวียนโลหิต

การศึกษาการไหลเวียนโลหิตโดยใช้ ¹³³Xe⁽¹⁴⁾ พบว่าการไหลเวียนโลหิตลดลงในบริเวณ Striatum ซีกขวา และ Posterior Periventricular Region⁽⁹⁾ ใน Striatum นี้ เกี่ยวข้องกับสมาธิจาก การทดลองตัด Striatum ในหนู พบว่าหนูมีสมาธิเลวลง Performance แย่ลง ตอบสนองช้าลง บริเวณ Caudate นี้ เป็นส่วนที่อยู่ระหว่างรอยต่อของ Anterior และ Middle Cerebral Arteries ทำให้เป็นส่วนที่เสี่ยงต่อการขาดออกซิเจน ซึ่งในเด็ก ADHD พบว่ามีประวัติภาวะแทรกซ้อนก่อนคลอดขณะคลอด และหลังคลอดสูงการที่ Caudate Nucleus ขาดออกซิเจนอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของ ADHD⁽¹⁰⁾ ยังพบอีกด้วยว่า Sensory Motor Region รวมถึง Occipital Lobe และ Primary Auditory Region มีการไหลเวียนโลหิตเพิ่มขึ้นซึ่งจะพบความผิดปกตินี้มากขึ้นหากผู้ป่วยมีความบกพร่องทางสมองร่วมด้วย เช่น ปัญญาอ่อน Dyspraxia หลังใช้ Methylphenidat พบว่าการไหลเวียนโลหิตกลับสู่ภาวะปกติ

4. คลื่นไฟฟ้าสมอง (Electroencephalography, EEG)

มีการศึกษาทั้ง EEG และ Event Related Potential (ERP) ที่ผิดปกติใน ADHD การศึกษา EEG พบว่ามี Theta wave มากขึ้นในสมองส่วน Frontal และ Beta Wave ลดลงในสมองส่วน Temporal และพบรูปแบบ Desynchronize ซึ่งเป็นรูปแบบในขณะตื่นตัวลดลง⁽²¹⁾ ความผิดปกติของ EEG นี้ไปด้วยกันกับทฤษฎี Hypoarousal,

January 1994

Maturational Lag (เพราะ EEG ที่พบเป็นรูปแบบของเด็ก) ลักษณะผิดปกติที่สมองส่วน Frontal ตรงกับบริเวณที่มีการไหลเวียนโลหิตผิดปกติ หลักฐานจาก EEG ยังยืนยันว่า ADHD และ LD เป็นคนละโรคเพราะพบ EEG ผิดปกติต่างกัน^(21,22)

การทำ ERP ขณะหลับ (Polysomnography) พบ Sleep Latency ลดลง Delta Sleep มากขึ้น Sleep Fragmentation มากขึ้น และ Sleep Efficacy ลดลง ความผิดปกติชนิดนี้แตกต่างกันไปใน ADHD, ADD ที่ไม่มีอาการอยู่ไม่สุข (ADD/WO)⁽²³⁾

EEG เป็นการวัดกระแสไฟฟ้าสมองในขณะที่ทำกิจกรรม เช่น เจอสิ่งเร้าใหม่ ๆ คลื่น P3B (P300 หรือ P3) เป็นคลื่นใน ERP ที่ศึกษาบ่อยที่สุด คลื่น P3B นี้เกี่ยวข้องกับ Task Relevant และ Novelty พบว่า P3B Latency เพิ่มขึ้น และ P3B Amplitude ลดลง⁽⁵⁾ แต่ Amplitude ที่ลดลงนี้ยังได้ในภาวะปัญญาอ่อน Autism LD และ Schizophrenia การใช้ยากระตุ้นประสาทพบว่า P3B Amplitude เพิ่มขึ้น แต่ไม่ลด Latency ซึ่งสรุปว่ายาช่วยในเรื่อง Processing มากกว่าช่วยเลือกสิ่งเร้าเพื่อลด Load การทำงานของสมอง การศึกษาต่อไปยังพบว่า ยาช่วยด้าน Motor Processing มากกว่า Evaluating Processing⁽²⁴⁾ อีกการศึกษาหนึ่งพบว่า การให้ MPH ในวัยรุ่น ลด P3B Latency แต่การให้ในเด็กกลับเพิ่ม Latency Syrigou สรุปว่าปฏิกิริยาของยาเป็นแบบ Age Specific⁽²⁵⁾

มีการทดสอบโดยใช้ Sustained Attention test พบว่าผู้ป่วย ADHD มีการตอบสนองช้าและผิดพลาดมากกว่าคนปกติ คลื่นชนิดอื่นที่มีการศึกษาคือ N2 (Mismatch Negativity) และ Nd (Processing Negativity) ที่ผิดปกติไป ซึ่ง Negative ERP เหล่านี้แสดงถึง selective Attention ที่ผิดปกติ ในขณะที่ LD ไม่พบว่า N2 ที่ผิดปกติ

5. Anatomical Dysfunction

มีหลายบริเวณที่พบความผิดปกติใน ADHD เช่น Frontal, Parietal Limbic, Subcortical และ Brainstem ซึ่งความผิดปกติเหล่านี้เป็นความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกัน ไม่ใช่ความผิดปกติเพียงจุดใดจุดหนึ่ง⁽⁹⁾ สมองซีกขวาจะมีความผิดปกติมากกว่าสมองซีกซ้าย⁽²⁶⁾ ในสมองส่วน Frontal พบว่าผู้ป่วย ADHD จะทำแบบทดสอบ prefrontal Type Function เสียมากกว่าปกติ เช่น Perseverative error ซึ่ง

แสดงถึงความบกพร่องใน inhibitory mechanism⁽²⁷⁾ การทดสอบ orbitofrontal cortex ก็พบว่าผิดปกติเช่นกัน⁽²⁸⁾ การทดสอบ neurocognitive function ที่ยากๆ ก็พบว่าผิดปกติและในเด็ก ADHD มี intersubject variable มากกว่าธรรมดา⁽²⁹⁾ ในภาวะ frontal-limbic injury หรือ immature จะพบลักษณะของ ADHD ทั้งในคนและในสัตว์⁽²⁹⁾ โดยพบว่าความผิดปกติที่ส่วน dorsolateral จะมีการขาดการยับยั้งทางพฤติกรรม และในส่วน orbito frontal จะมีการขาดการยับยั้งทางอารมณ์

ในผู้ป่วยที่มีการเสียหายที่ของสมองซีกขวา พบว่าการละเลยและทำผิดพลาดของแบบทดสอบทางด้านซ้ายมากกว่า ที่เรียกว่า neglect syndrome ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการไม่มีสมาธิร่วมด้วย จากการตรวจเด็ก ADHD ก็พบว่ามีการเสียหายที่ของสมองซีกขวาเช่นกัน⁽²⁶⁾ Kytja เสนอว่า ADHD อาจเป็นรูปแบบหนึ่งของ neglect syndrome การศึกษาการทำงานของสมองส่วน frontal ยังช่วยแยก ADHD และ ADD/WO โดยพบว่า ADD/WO มีปัญหา perceptual motor speed และ processing มากกว่า⁽³⁰⁾

ผู้ป่วยที่สมองส่วน parietal เสียจะพบมีภาวะ ADHD ร่วมด้วยบ่อย^(31,32) สมองส่วนอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องคือ Diencephalon ซึ่งประกอบด้วย Thalamus, Hypothalamus, Subthalamus, Epithalamus

การศึกษาภาพรังสีโดยใช้ MRI และ software programme พบว่า เด็ก ADHD มีความกว้างของ right anterior brain น้อยกว่าปกติ right frontal region เล็กกว่า left frontal region ซึ่งเป็นรูปแบบกลับกันกับเด็กปกติ (ความผิดปกติที่พบในเด็ก reading disability เช่นกัน) พบ Corpus Collusum, Genu, Splenium เล็กกว่าปกติ ซึ่งส่วน Splenium นี้ มี fibre ต่อกับ cortex และมีความสำคัญในการควบคุมพฤติกรรม⁽⁹⁾ การเสียหายที่ของ Septohippocampus ทำให้จัดความสำคัญของสิ่งเร้าไม่ได้ เป็นเหตุผลว่าทำไมคนไข้กลุ่มนี้จึงไม่ค่อยตอบสนองต่อ Aversive Operant Conditioning แต่ตอบสนองต่อการให้รางวัลช้า ๆ มากกว่า⁽¹⁴⁾

6. Neurohormone

ฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับ ADHD มากที่สุดคือ Growth Hormone (GH) GH มีผลในการยับยั้งพฤติกรรม GH ถูกกระตุ้นให้หลั่งมากขึ้นด้วย clonidine ยากระตุ้นประสาท และ

L-dopa พบว่าหลังให้ยากระตุ้นประสาท ยาและ GH มีระดับในเลือดสูงสุดที่เวลาเดียวกัน (100-120 นาที) ซึ่งเป็นช่วงที่มีผลทางคลินิกสูงสุดด้วย⁽¹⁴⁾ อย่างไรก็ตามความผิดปกติของ GH สัมพันธ์กับความผิดปกติของสารสื่อประสาท เพราะ GH เปลี่ยนแปลงโดย DA, NE, 5-HT การตอบสนองของ GH ต่อ Dextroamphetamine ของเด็ก ADHD จะมากกว่าเด็กปกติ แต่ถ้าใช้ Dextroamphetamine ระยะยาวจะพบว่า การตอบสนองเหมือนเด็กปกติ ผลการตอบสนองของ GH ต่อ L-dopa และ Clonidine ต่ำกว่าเด็กปกติ โดยเฉพาะต่อ L-dopa หากใช้การตอบสนองต่อ L-dopa ในการวินิจฉัย ADHD จะพบ specificity = 100%, sensitivity = 75%, predictive value = 62.5% การตอบสนองต่ำนี้ไม่พบในเด็กวัยรุ่นที่เป็น ADHD ซึ่งเป็นช่วงที่อาการอยู่ไม่สุกลดลงด้วย Jensen เสนอว่าอาจไม่ใช่ NE ที่อธิบายอาการอยู่ไม่สุกเพียงอย่างเดียวแต่อาการนี้ยังเกี่ยวข้องกับ GH ด้วย บางรายงานก็พบว่า การตอบสนองต่ำนี้มีในวัยรุ่นด้วย และถือว่าความผิดปกติของ GH นี้เฉพาะเจาะจงกับโรค ADHD มาก ใช้ในการตรวจหาโรคสมาธิบกพร่องได้ทั้งในเด็กและวัยรุ่น⁽¹⁴⁾

7. พันธุกรรม

คิดว่ามีกลุ่มย่อย ๆ ของโรคสมาธิบกพร่องที่มีสาเหตุทางพันธุกรรม⁽⁹⁾ โดยพบหลักฐานในการศึกษาคู่แฝดว่าฝาแฝดไข่ใบเดียวกันมีอัตราการเกิดโรคมกกว่าฝาแฝดไข่คนละใบ ในการศึกษาครอบครัว (family study) พบญาติลำดับหนึ่งของผู้ป่วยมีอัตราป่วยสูงเป็น 6 เท่าของประชากรปกติ⁽¹⁴⁾ หรือประมาณ 25%⁽⁹⁾ การศึกษาในบุตรบุญธรรมและบุตรฝากดูแล (foster rearing) ก็พบหลักฐานเช่นกัน⁽¹³⁾

8. การกระทบกระเทือนต่อสมอง

โรคนี้เดิมเรียกว่า minimal brain damage เพราะเชื่อว่าสาเหตุจากภาวะแทรกซ้อนระหว่างการคลอด แต่การศึกษาหลัง ๆ ไม่ยืนยัน⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตามมีผู้เสนอว่าควรมีการศึกษาการกระทบกระเทือนต่อสมองส่วน frontal โดยเฉพาะ ซึ่งอาจทำให้ได้ภาพชัดเจนขึ้น⁽¹⁴⁾ ในเด็กที่คลอดน้ำหนักน้อยกว่าอายุครรภ์ (small for gestational age) และมีภาวะเจริญเติบโตช้าในครรภ์ (intrauterine growth retardation) เมื่อโตขึ้นจะมีภาวะไม่มีสมาธิ รุ่มง่ามอยู่ไม่สุก และปัญหาการเรียน มากกว่าเด็กปกติ⁽³³⁾ ยังพบว่าสารตะกั่วเป็นพิษทำให้เกิดภาวะสมาธิบกพร่อง⁽²⁷⁾

9. ภาวะตื่นตัวของระบบประสาทผิดปกติ (Abnormality of Arousal System)

ภาวะตื่นตัวที่มากกว่าปกติหรือน้อยกว่าปกติของระบบประสาทอัตโนมัติและระบบประสาทส่วนกลางอาจทำให้เกิดอาการสมาธิบกพร่องได้^(6,34) หลักฐานยืนยันในทฤษฎีภาวะตื่นตัวน้อยได้แก่ galvanic skin response (GSR) ต่ำกว่าปกติในเด็กสมาธิบกพร่อง ภาวะตื่นตัวของ reticular activating system (RAS) น้อยกว่าปกติ⁽¹⁴⁾ การมี threshold ต่อการให้รางวัลสูง ซึ่งเกิดจากความไวของ limbic system ต่อ positive reinforcement ลดลง⁽²⁷⁾ หลักฐานเหล่านี้ล้วนสนับสนุนความเชื่อเรื่องภาวะตื่นตัวต่ำกว่าปกติโดยอธิบายว่า เมื่ออยู่ในภาวะตื่นตัวต่ำกว่าปกติเด็กจะแสวงหาสิ่งเร้า (stimulus seeking) ทำให้เกิดสภาวะสมาธิบกพร่อง และการใช้ยากระตุ้นประสาทเป็นการเพิ่มการตื่นตัวของ cortex ทำให้ลดการแสวงหาสิ่งเร้าลงได้ ความเชื่อเรื่องภาวะตื่นตัวมากกว่าปกติอธิบายโดยการพบ NE สูงขึ้น ทำให้มีการเคลื่อนไหวมากขึ้น

10. โรคสมาธิบกพร่องเป็นโรคภูมิแพ้แบบหนึ่ง (Allergic Disease)

มีเด็กสมาธิบกพร่องกลุ่มหนึ่งที่อาการมากขึ้นเมื่อรับประทานอาหารบางประเภทแต่ยังเป็นที่ยกเถียงกันอยู่มาก^(9,34,35) ในโรคภูมิแพ้โดยทั่วไปจะพบภาวะ Cholinergic Hyperresponsiveness และ Beta-Adrenergic Hyporesponsiveness ของระบบประสาทอัตโนมัติ เช่น โรคหืดหอบ โรคโพรงจมูกอักเสบจากการแพ้ ในปัจจุบันยังพบว่าภาวะไม่สมดุลย์ของ Cholinergic-Adrenergic System นี้ ยังพบในระบบประสาทส่วนกลางด้วย โดยมีการรายงานภาวะ Allergic Tension Fatigue Syndrome ในผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิแพ้ เมื่อผู้ป่วยในกลุ่มนี้เหนื่อยมากจะมีปฏิกิริยาตอบสนองต่อสิ่งเร้ามากกว่าปกติ เชื่อว่าสาเหตุมาจาก Cholinergic Response ใน RAS ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ผิดปกติเมื่อมีภาวะ Cholinergic Hyperresponsiveness จะตามมาด้วย Rebound Adrenergic Hyperactivity ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มี Cholinergic Activity ผิดปกติตลอดเวลาเป็นผลให้การควบคุมการตอบสนองต่อสิ่งเร้าผิดปกติ⁽³⁴⁾ นอกจากนี้ยังมีการรายงานผู้ป่วยสมาธิบกพร่องบางกลุ่มที่งดอาหารบางประเภทหรือใช้ Food Desensitization แล้วอาการสมาธิบกพร่องดีขึ้น ผู้ป่วยที่มี IgE สูงจะตอบสนองต่อการรักษาวิธีนี้ดีหลักฐานเหล่านี้ล้วนสนับสนุนว่าความ

เชื่อเรื่องภาวะภูมิแพ้เป็นสาเหตุของโรคสมาธิบกพร่อง⁽³⁶⁾

สาเหตุทางจิตสังคม (Psychosocial Factor)

แม้ในปัจจุบันจะพบหลักฐานทางชีวภาพมากมายก็ไม่อาจตัดปัจจัยทางจิตสังคมออกไปได้ Romain รายงานถึงผู้ป่วยที่เข้ายาแล้วไม่ได้ผล แต่รักษาทางจิตสังคมได้ผลดี และเชื่อว่าสาเหตุเกิดจากจิตสังคม⁽³⁷⁾

สรุปพยาธิสรีระวิทยาของ ADHD

ในปัจจุบันพบหลักฐานทางชีวภาพที่ใช้อธิบายการเกิดโรคมากมายได้แก่

- 1) ความผิดปกติของการทำงานของ DA, NE, 5-HT
- 2) การไหลเวียนโลหิตลดลงที่ Right Striatum ร่วมกับการเสีย Prefrontal Function ชีขขวา, การไหลเวียนโลหิตเพิ่มขึ้นที่ Sensory Motor Region
- 3) ภาวะ Metabolism ต่ำลงที่ Premotor Cortex และ Superior Frontal Cortex
- 4) พบ EEG มีลักษณะ Hypoarousal และ Immature พบลักษณะ ERP ที่เฉพาะเจาะจงกับ ADHD
- 5) พบการตอบสนอง GH ต่อ L-DOPA เฉพาะเจาะจงกับ ADHD
- 6) พบหลักฐานทางพันธุกรรม การกระทบกระเทือนต่อสมอง และภาวะภูมิแพ้ต่ออาหารอย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานใดใช้อธิบาย ADHD ได้หมด การศึกษาที่ต้องทำเพิ่มเติมคือ Post Mortem Study⁽²⁷⁾

การรักษาโรคสมาธิบกพร่อง

การรักษาโรคสมาธิบกพร่องในปัจจุบันมีหลายวิธี และต้องใช้ร่วมกันทั้งทางยา ทางจิตใจ และทางการศึกษา^(9,38) ในประเทศสหรัฐอเมริกา ไข้ยาในการรักษามากที่สุด โดยแพทย์ประจำครอบครัวเป็นผู้สั่งยานี้มากที่สุด และมีบทบาทในการให้ความรู้เกี่ยวกับการวินิจฉัยและการรักษาด้วย^(16,35) ใน 20 ปีหลังนี้กุมารแพทย์มีบทบาทมากขึ้นในการรักษาปัญหาพฤติกรรมในเด็กในสหรัฐอเมริกาพบว่า ผู้ป่วยสมาธิบกพร่องที่มีอาการน้อยจะได้รับการรักษาจากกุมารแพทย์เป็นส่วนใหญ่⁽⁹⁾ ส่วนจิตแพทย์ที่มีบทบาทสำคัญในการ

รักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมาก นักจิตวิทยามีบทบาทในการทำพฤติกรรมบำบัดการรักษาทงจิตใจและครอบครัว นักการศึกษาที่มีบทบาทในการรักษาปัญหาการเรียน⁽⁹⁾ ดังนั้นการรักษาโรคสมาธิบกพร่องจึงต้องอาศัยการร่วมมือกันของหลาย ๆ ฝ่าย ซึ่งยังเป็นปัญหาสำคัญของการรักษาในปัจจุบัน มีผู้ประเมินหลักสูตรการอบรมกุมารแพทย์ในสหรัฐอเมริกา พบว่ายังไม่ได้มาตรฐาน ทั้งในแง่การสอนและการรักษาโรคสมาธิบกพร่อง โดยพบว่าแพทย์ส่วนใหญ่ ไข้ยาเพียงอย่างเดียว ไม่ได้ส่งให้จิตแพทย์หรือนักจิตวิทยาช่วยดูแล และไม่ได้ประเมินปัญหาที่ได้พบร่วม เช่น LD และปัญหาสังคม⁽³⁹⁾ ในกลุ่มที่แพทย์ได้แนะนำให้ครอบครัวไปพบนักจิตวิทยาพบว่าพ่อแม่ไม่ได้ไปพบถึง 40%⁽⁴⁰⁾ โดยทั่วไปแพทย์ทางฝ่ายกายควรส่งต่อให้จิตแพทย์ดูแลเมื่อ

1. มีพฤติกรรมก่อกวน หรืออันตราย
2. มีปัญหาทางจิตอื่นร่วมด้วย
3. รักษาไม่ได้ผล
4. ต้องการความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ⁽³⁵⁾

ปัจจัยที่สำคัญต่อการรักษามากที่สุดคือ การติดตามและประเมินผลใกล้ชิด การวินิจฉัยที่ถูกต้อง การรักษาภาวะที่พบร่วมด้วย การคำนึงถึงข้อดีและข้อเด่นของเด็ก และการช่วยเหลือบุคคลสำคัญของเด็ก ตัวพยากรณ์โรคที่ไม่ดีมีผู้รวบรวมไว้ดังนี้คือ สติปัญญาต่ำ คะแนนการเรียนต่ำ มีพฤติกรรมเกรงความสัมพันธ์กับคนอื่นไม่ดี มีปัญหาทางจิตในพ่อแม่ ครอบครัวสับสนวุ่นวาย สังคมเศรษฐกิจต่ำ อาการยังไม่ดีขึ้นเมื่อเข้าวัยรุ่น⁽⁴¹⁾ การรักษาที่นิยมที่สุด 3 แบบ คือ การรักษาด้วยยา พฤติกรรมบำบัด และ Cognitive therapy^(16,42,43) น้อยครั้งมากที่การรักษาด้วยยาอย่างเดียวถือว่าเพียงพอ⁽⁶⁾ ส่วนใหญ่ต้องรักษาร่วมกัน การศึกษาผลการรักษาในระยะสั้นพบว่าได้ผลดี แต่การศึกษาผลในระยะยาวข้อมูลสนับสนุนยังน้อยอยู่

การบอกผลการวินิจฉัยแก่เด็กและครอบครัว (Demystification)

จุดแรกสุดของการรักษา คือการบอกโรคแก่เด็กและครอบครัว เด็กและครอบครัวควรจะได้รับรู้เกี่ยวกับโรคที่เพียงพอ การบอกต้องไม่เป็นไปในลักษณะจับผิด ไม่ใช่ศัพท์เทคนิค พูดให้เกิดความหวัง จำเป็นต้องบอกให้เด็ก

ทราบว่า เขาไม่ได้มีการพิจารณาทางสมอง หรือเป็นโรคจิต เพียงแต่มีปัญหาเล็กน้อย ถ้าจะเปรียบเทียบกับโทรทัศน์ก็แค่เสาอากาศเสียจำเป็นต้องปรับคลื่นรับใหม่ แพทย์ควรระลึกอยู่เสมอว่าการบอกผลการวินิจฉัยเป็นขบวนการที่ต้องทำต่อเนื่อง ไม่ใช่บอกเพียงครั้งเดียว⁽⁴⁵⁾

1. การรักษาด้วยยา

ยาที่นิยมใช้มากที่สุดคือยากระตุ้นประสาท ซึ่งใช้กันมานานกว่า 50 ปี ยาในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้ได้แก่ Methylphenidate (MPH), Dextroamphetamine และ Pemoline ยาทั้ง 3 ตัว มีผลในการรักษาใกล้เคียงกัน⁽¹⁶⁾ แต่ในคนไข้แต่ละรายอาจตอบสนองต่อยาแต่ละตัวแตกต่างกัน ดังนั้นหากใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งไม่ได้ผล อาจเปลี่ยนเป็นยาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกันได้ การตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกันของผู้ป่วยอาจช่วยในการแบ่งกลุ่มย่อยของ ADHD ได้⁽¹⁶⁾ ยาในกลุ่มนี้มีผู้นิยมใช้มากขึ้นเรื่อยๆ โดยประมาณว่า ใน 10 ปี จะมีการใช้ยามากขึ้นถึง 24.8% หรือเพิ่มขึ้น 2 เท่า ทุก 2-7 ปี^(13,16) ยาในกลุ่มนี้ได้ผลกับคนไข้ถึง 75%⁽¹⁶⁾ ขณะนี้ยังไม่พบบทสรุปแน่นอนว่าปัจจัยอะไรบ้างที่บ่งชี้ว่าคนไข้จะไม่ตอบสนองต่อยา บางรายงานพบว่าคนไข้ที่มีค่า full IQ และ Verbal IQ ต่ำ จะตอบสนองต่อยาไม่ดี⁽⁴⁶⁾ ในผู้ป่วยอายุมากจะตอบสนองต่อยาน้อยลง^(2,9) ในผู้ใหญ่เพียง 25% เท่านั้นที่ตอบสนองต่อยา⁽¹⁹⁾ แต่บางรายงานกลับพบการตอบสนองในผู้ใหญ่ถึง 60-80%⁽⁸⁾ ความผิดปกติทางกายภาพในสมองจะทำให้การตอบสนองต่อยาลดลง แต่ความผิดปกตินี้ไม่รวมถึง EEG ที่ผิดปกติ และการพบ Soft Sign⁽⁶⁾

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยเพิ่มการหลั่งและลดการ Reuptake ของ Dopamine ยาทุกตัวจับกับโปรตีนในพลาสมาอันน้อยผลของยาที่ศึกษากันแบ่งเป็นผลทันทีคือเพิ่มสมาธิ ลดอาการหุนหันพลันแล่น ลดพฤติกรรมก้าวร้าว⁽⁹⁾ แต่ในขณะเดียวกันก็พบว่ายาไม่ช่วยในการควบคุมอารมณ์โกรธ⁽⁶⁾ บางรายงานพบว่ายาช่วยเพิ่ม language and information processing⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าความสัมพันธ์กับเพื่อนและภายในครอบครัวดีขึ้นหลังการใช้ยา⁽⁴⁷⁾ เดิมเชื่อว่ายาไม่มีบทบาทต่อผลในระยะยาว⁽¹⁶⁾ แต่ในปัจจุบันมีหลักฐานว่า เด็กที่ได้รับยานานๆ จะมีผลการเรียนดีขึ้น⁽⁴⁸⁾ การศึกษาเรื่องยาต่อการลดพฤติกรรมต่อต้านสังคมพบว่าไม่ได้ผลแต่มีหลักฐานยืนยันว่าพฤติกรรมต่อต้านสังคมเกี่ยวข้องกับ aggression มากกว่าภาวะ ADHD

โดยตรง⁽⁴⁹⁾

การใช้ Placebo ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าได้ผลถึง 15-30%⁽¹⁶⁾ เพื่อลดการใช้ยาโดยไม่จำเป็น แนะนำให้เริ่มใช้ Placebo เป็นเวลา 1 สัปดาห์ก่อน จากนั้นสัปดาห์ที่สองใช้ MPH 0.3 มก./กก. (หรือยาอื่นในขนาดเทียบเท่า) และในสัปดาห์ที่ 3 ใช้ยา MPH 0.6 มก./กก. และให้ Rating Scale กับพ่อแม่ และครู ประเมินก่อนเริ่มการรักษา และทุกสัปดาห์ของการลองยาเพื่อตรวจหาเด็กที่ได้ผลต่อยาจริง^(16,46,47)

พบการตอบสนองยา 4 แบบ⁽²⁾ คือ

1. Linear Responder คือผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาแปรผันตามขนาดยาที่ให้

2. Quadratic Responder คือผู้ป่วยที่ตอบสนองแปรผันตามขนาดยาจนเมื่อเพิ่มยาถึงระดับหนึ่งอาการจะเลวลง

3. Threshold Responder คือผู้ป่วยที่ตอบสนองแปรผันตามขนาดยาจนเมื่อเพิ่มยาถึงระดับหนึ่งการตอบสนองจะไม่เพิ่มขึ้น แม้จะเพิ่มขนาดยาต่อไป

4. ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาในขนาดสูงและต่ำเท่าๆกัน

การตอบสนองต่อยาไม่ขึ้นกับระดับของยาในเลือด เชื่อว่าผลของยาอยู่ที่การเพิ่มระดับยาในเลือดทันทีหลังรับประทานยา⁽¹⁸⁾ ผลของยาแตกต่างในผู้ป่วยแต่ละราย ในเด็กบางรายเมื่อได้รับยาแล้วความสัมพันธ์กับบุคคลดีขึ้น แต่พฤติกรรมในการเรียนไม่เปลี่ยนแปลงในขณะที่บางรายอาจแสดงผลกลับกัน⁽⁵⁰⁾ นอกจากนี้ในเด็กบางรายยังพบว่าตอบสนองต่อยาในแต่ละช่วงเวลาไม่เท่ากัน ความหลากหลายในการตอบสนองต่อยานี้เองทำให้การศึกษาเรื่องยามีปัญหา

ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้คล้ายกันทุกตัวคือนอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ปวดท้อง เมื่ออาหาร ซึ่งมักเป็นน้อยและชั่วคราว พบได้ประมาณครึ่งหนึ่งของคนไข้ที่ใช้อาการเมื่ออาหารแก้ไขได้โดยการรับประทานก่อนอาหารทันทีหรือพร้อมอาหาร^(2,16,46) ผลข้างเคียงเรื่องยาลด Threshold การชักและกตการเจริญเติบโตไม่มีหลักฐานยืนยัน^(6,16,46) ในการศึกษาด้านฮอร์โมนพบว่าหลังใช้ยา มีการหลั่ง GH มากขึ้นในเวลากลางวัน และลดลงในเวลากลางคืนซึ่งกลับกับสภาพปกติ แต่อย่างไรก็ตามไม่พบการเปลี่ยนแปลง Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis หลังใช้ยา⁽¹⁶⁾ สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทยหรืออเมริกา

มีความเห็นว่าความเชื่อนี้ไม่มีความสำคัญอีกต่อไป อย่างไรก็ตามหากต้องการหลีกเลี่ยงการเสี่ยงต่อผลข้างเคียงนี้ก็ สามารถหยุดใช้ยาได้ในช่วงวันหยุดและปิดเทอม แต่ถ้าเด็ก มีอาการมากก็สามารถใช้ยาในวันหยุดได้

มีความเชื่อว่ายาอาจทำให้เกิดอาการ Tics และ Tourette's Syndrome (TS) การศึกษาในระยะหลังไม่ยืนยัน คิดว่าเด็กอาจเป็น TS อยู่แล้ว ไม่เกี่ยวกับการใช้ยา⁽¹⁶⁾ โดยทั่วไปจะถือว่าโอกาสเกิด Tics หลังการใช้ยาประมาณ 1-3% และโอกาสเพิ่มขึ้นในรายที่มีประวัติครอบครัวของ Tics^(9,16) คำแนะนำทางคลินิกคือการชั่งน้ำหนักกระหว่างผลดีผลเสีย ของการใช้ยา, อาการ Tics และ ADHD ในแต่ละราย⁽⁹⁾

แม้ว่าการตอบสนองต่อยาไม่ขึ้นตรงกับขนาดยา แต่ผลข้างเคียงของยาเหล่านี้แปรผันตามขนาดยา^(29,31)

ก่อนใช้ยาควรอธิบายให้พ่อแม่เข้าใจถึงผลที่คาดว่าจะได้รับจากยา เพราะพ่อแม่มีแนวโน้มที่จะใช้ยามืด ๆ เช่น ใช้ยารักษาพฤติกรรมก้าวร้าว โทก โทก ซึ่งไม่สามารถใช้ยา รักษาได้ หรือใช้ยาในลักษณะลงโทษ เช่น สั่งหรือขู่ให้เด็ก กินยาเพิ่มเมื่อเด็กซน⁽⁴⁸⁾

1.1 Methylphenidate (MPH)

MPH เป็นยาที่นิยมใช้มากที่สุด ประมาณ 80% ของผู้ป่วย ADHD ทั้งหมดใช้ยานี้^(8,51) จึงเป็นยาที่มีการ ศึกษามากที่สุด MPH ดูดซึมได้ดีและเร็ว โดยปกติแนะนำ ให้รับประทาน 30-40 นาทีก่อนอาหาร แต่การศึกษาหลัง ๆ พบว่ารับประทานพร้อมอาหารได้ผลไม่แตกต่างกัน⁽¹⁶⁾ ระดับ ยาสูงสุดในเลือด 1-2 ชั่วโมงหลังรับประทาน และมีค่าครึ่งชีวิต 2-4 ชั่วโมง ยาถูกทำลายโดยวิธี De-esterification ไปเป็น Retalinic Acid และถูกขับถ่ายทางปัสสาวะ กลไก การออกฤทธิ์สำคัญคือ การปล่อย DA จาก Reserpine-Sensitive Storage Pool⁽¹⁶⁾ ขนาดยาที่แนะนำเริ่มต้นส่วน ใหญ่คือ 0.3 มก./กก.ครั้ง^(6,9) บางรายงานให้เริ่มที่ 0.15 มก./ กก.ครั้ง โดยเฉพาะเด็กวัยก่อนเรียน⁽⁵²⁾ เนื่องจากยาออก ฤทธิ์สั้นในผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงจำเป็นต้องให้ยามีอื่ยครั้ง⁽⁵²⁾ บางรายที่ต้องใช้สมาธิในช่วงบ่ายหรือเกิด Rebound Effect ก็จำเป็นต้องยาขนาดต่ำในช่วงบ่ายด้วย⁽⁹⁾ การเพิ่มยาควร ค่อย ๆ เพิ่มทีละ 2.5-5 มก. ไปจนถึงขนาด 1 มก./กก. ใน บางรายอาจต้องให้ขนาดสูงถึง 2 มก./กก. แต่พบน้อยมาก ที่จำเป็นต้องใช้ยาเกิน 25 มก./วัน⁽⁹⁾ เนื่องจากการตอบ สอนงต่อยาไม่สัมพันธ์กับอายุ น้ำหนักตัว หรือ body Sur-

face Area จึงมีผู้เสนอว่าควรเริ่มขนาดเดียวกันกับผู้ป่วย ทุกรายมากกว่าเริ่มแบบ มก./กก.⁽⁵³⁾ ส่วนในผู้ใหญ่พบว่า ขนาดที่ใช้โดยเฉลี่ยคือ 20-40 มก./วัน⁽⁶⁾ ในปัจจุบันได้มีการผลิต MPH แบบออกฤทธิ์นาน (Sustained Release) แต่พบว่ายามีเวลาเริ่มออกฤทธิ์ช้าและผลการรักษาไม่ดีเท่า MPH แบบปกติ^(16,53)

ผลของ MPH ต่อการเรียนรู้ยังสรุปไม่ได้ การ ทดลองพบว่าพฤติกรรมและการเรียนดีขึ้นในทุกขนาดของ ยาที่ใช้โดยขนาด 10 และ 20 มก. ได้ผลดีกว่าขนาด 5 มก.⁽⁵¹⁾ แม้เดิมจะมีการศึกษาว่าหลังใช้ยา MPH แล้ว เด็กจะมี พฤติกรรมการเรียนรู้ดีขึ้นในห้องทดลองเท่านั้น Mcbride คิด ว่าการศึกษาเดิมมีปัญหาในหลาย ๆ จุด ได้แก่ ขนาดยา การรับประทานยาที่ไม่สม่ำเสมอ การประเมินที่ไม่ถูกต้อง ไม่ได้ศึกษาในลักษณะทดลองแต่ศึกษาจากเด็กที่ได้รับยาอยู่ เดิม ซึ่งมักจะเป็นเด็กที่มีอาการรุนแรงอยู่แล้ว และจากการ ที่ไม่ได้แยกเด็ก LD ออกจากการศึกษา^(6,46)

ผลข้างเคียงของ MPH เหมือนกับยากระตุ้น ประสาทอื่น ๆ ดังได้กล่าวไปแล้ว ในระยะหลังมีรายงานการ ทำร้ายตัวเอง (Self Mutilating Behaviour, SMB) ในผู้ ป่วย 4 ราย ซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มขนาดยา Sokol และ คณะเชื่อว่า SMB เกิดจากการมี Supersensitivity ต่อ DA ในผู้ป่วยที่มี Turnover ของ DA ต่ำกว่าปกติ โดยอ้าง การทดลองในหนู หลังจากใช้สารทำลาย DA Receptor ทำให้เกิดภาวะ Turnover ของ DA ต่ำในหนูแล้วให้ L-Dopa เพื่อทำให้เกิด DA Supersensitivity พบว่าหลังให้ L-Dopa หนูเกิด SMB (กัดนิ้วตนเองเหมือนในคนไข้ที่ รายงานหนึ่งราย) Sokol และคณะให้ค้อยเฟียรระวังผลข้าง เคียงนี้และคิดว่าและคิดว่าอาจมีประโยชน์ในการแบ่งกลุ่มย่อย และทำให้เข้าใจพยาธิสรีระวิทยาเพิ่มขึ้น⁽⁵²⁾

การใช้ยาในการควบคุมพฤติกรรมอาจทำให้เกิด ความรู้สึกที่ถูกควบคุมโดยสิ่งแวดล้อม (External Locus of Control) เป็นผลให้เด็กมีภาวะ Low Self Esteem ซึ่งเป็น ปัญหาในการพัฒนาอารมณ์และจิตใจต่อไป ได้มีการศึกษา Self Esteem ในเด็กที่ใช้ยา MPH พบว่าทั้งในกลุ่มใช้ยา และกลุ่มควบคุมมี Self Esteem ต่ำที่สุดในช่วง Demysti- fication หลังจากนั้นพบว่ากลุ่มได้ยามี Self Esteem ดี กว่ากลุ่มควบคุม และเมื่อใช้ยาในระยะยาว ความแตกต่างนี้ จะยิ่งต่อมากขึ้น⁽⁵⁵⁾ แต่การศึกษาในวัยรุ่น (อายุมากกว่า 11.5 ปี) พบว่าวัยรุ่นที่ใช้ยามี Social Self Esteem ต่ำกว่าใน กลุ่มควบคุมแต่มี Academic Self Esteem สูงกว่า⁽⁵⁶⁾

การใช้ MPH ระยะยาว อาจต้องมีการปรับเปลี่ยนขนาดยา โดยเหตุผลส่วนใหญ่เนื่องจากเด็กมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น แต่ก่อนเพิ่มขนาดยาจำเป็นต้องประเมินอย่างละเอียด ในบางครั้งพ่อแม่จะขอให้แพทย์เพิ่มขนาดยาหลังจากใช้ยามานาน โดยอ้างว่าเด็กดื้อยาในกรณีนี้ควรทดลองหยุดยาประมาณ 1-2 สัปดาห์ แล้วค่อยลองยาใหม่ หากเด็กดีขึ้นก็ไม่ทำให้เกิดภาวะดื้อยา การให้ยาในช่วงแรก ๆ อาการของเด็กจะดีขึ้นชัดเจน แต่เมื่อเวลาผ่านไปอาการของเด็กจะไม่เป็นปกติเหมือนเด็กอื่น ทำให้พ่อแม่คิดว่าลูกดื้อยา นอกจากนี้ยังต้องตรวจสอบว่าเด็กได้รับยาสม่ำเสมอหรือไม่ พ่อแม่ขอเพิ่มยาเนื่องจากเหตุผลใด รวมไปถึงถึงสภาวะจิตใจของพ่อแม่ด้วยเพราะมีผลต่อการประเมินพฤติกรรมของผู้ป่วย⁽⁴⁸⁾ การใช้ยาระยะยาวต้องมีการประเมินเป็นระยะ ๆ ว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาต่อหรือไม่อย่างน้อยทุก 1 ปี โดยเฉพาะช่วงเปิดเทอมใหม่ ควรลองให้เด็กหยุดยาและสังเกตพฤติกรรมก่อน⁽⁹⁾

1.2 Dextroamphetamine (D-Amphetamine)

สาร Amphetamine แบ่งง่าย ๆ เป็น 2 ชนิดคือ D-Amphetamine และ Levoamphetamine (L-Amphetamine)⁽¹⁴⁾ D-Amphetamine ได้ผลในการรักษาเร็วกว่าในแง่การลดอาการอยู่ไม่สุข ไม่มีสมาธิ และ Aggressiveness ในขณะที่ L-Amphetamine ต้องใช้เวลาถึง 3 สัปดาห์ในการออกฤทธิ์ และมีฤทธิ์ลด Aggression เท่านั้น D-Amphetamine มีกลไกสำคัญในการออกฤทธิ์ คือลดการ Reuptake ของ NE และกระตุ้นการหลั่ง DA ที่สังเคราะห์ใหม่ ๆ จาก Reserpine Resistant Storage Pool จากกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันเป็นผลให้คนไข้บางคนที่ใช้ MPH ไม่ได้ผลกลับตอบสนองดีต่อ D-Amphetamine⁽¹⁶⁾

D-Amphetamine เป็นยาเพียงตัวเดียวในกลุ่มนี้ที่สำนักงานมาตรฐานอาหารและยาของสหรัฐอเมริการับรองให้ใช้ได้เด็กอายุน้อยกว่า 6 ปี ดังนั้น D-Amphetamine จึงมีบทบาทมากในการรักษาเด็กก่อนวัยเรียนที่ป่วยเป็นโรคสมาธิบกพร่อง แม้ว่าเด็กก่อนวัยเรียนส่วนใหญ่จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยพฤติกรรมบำบัดได้ดี แต่ในบางรายโดยเฉพาะรายที่มี Oppositional Defiant Disorder ร่วมด้วยการรักษาด้วย D-Amphetamine ร่วมกับพฤติกรรมบำบัดจะได้ผลดีกว่าพฤติกรรมบำบัดเพียงอย่างเดียว⁽⁵⁷⁾ D-Amphetamine มี peak action หลังรับประทานยา 1-3 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิต 6-8 ชั่วโมง แนะนำให้เริ่มใช้ยาจากขนาด 0.15 มก./กก. และค่อย ๆ เพิ่มขนาด ส่วนใหญ่จะใช้ขนาดยา

ประมาณครึ่งหนึ่งของ MPH⁽¹⁶⁾

1.3 Pemoline

เป็นยากระตุ้นประสาทที่มีรูปแบบโครงสร้างแตกต่างจากยากระตุ้นประสาทตัวอื่น⁽⁹⁾ ลักษณะสำคัญคือ เริ่มออกฤทธิ์ช้า peak action 2-4 ชั่วโมง ระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน ค่าครึ่งชีวิต 7-7.5 ชั่วโมง ไม่ทำให้เกิด Rebound Effect ยานี้จึงเป็นอีกตัวเลือกหนึ่ง หากใช้ MPH แล้วเกิด Rebound Effect มาก แนะนำให้ใช้ขนาดเริ่มต้น 37.5 มก.⁽³⁴⁾

2. Tricyclic Antidepressant (TCA)

ยาในกลุ่มนี้ที่มีการศึกษามากที่สุดคือ Imipramine และ Desipramine, TCA ได้ผลไม่ดีเท่ายากระตุ้นประสาท แต่มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีอาการวิตกกังวลและซึมเศร้าร่วมด้วยงานว่า TCA สามารถทำให้อาการ Tics เป็นรุนแรงมากขึ้นได้เช่นกัน⁽⁵²⁾ ผลข้างเคียงได้แก่ ง่วงนอน หงุดหงิด ปากแห้ง มีนงง ท้องผูก มือสั่น และเคยมีรายงาน Sudden Death จากการใช้ Desipramine เพราะฉะนั้นจะต้องใช้ยาด้วยความระมัดระวัง⁽⁹⁾ สำหรับขนาดยาปัจจุบันนี้ยังไม่ Official Recommended Dose

3. Clonidine

เป็น Alpha-2 Agonist ที่มีผลที่ Presynaptic Receptor^(9,18) ใช้ได้ดีในรายที่มี Tics และ TS ร่วม⁽¹⁶⁾ แนะนำให้เริ่มใช้ยาจากขนาด 0.05 มก./วัน และเพิ่มขนาดครั้งละ 4-5 ไมโครกรัม/กก./วัน โดยทั่วไปมักใช้ขนาด 0.05 มก. วันละ 4 เวลา ผลข้างเคียงสำคัญคือ ง่วงนอน แต่มักเป็นชั่วคราว อาจทำให้ความดันต่ำลงประมาณ 10% ซึ่งโดยทั่วไปผู้ป่วยจะไม่มีอาการ เมื่อจะหยุดใช้ยาต้องค่อย ๆ หยุด มิฉะนั้นจะเกิด Rebound Hypertension ในปัจจุบันมี Clonidine Transdermal Patch ด้วย

4. ยาอื่น ๆ

Monoamine Oxidase Inhibitor (MAO-I) แบ่งเป็น MAOA-I ซึ่งมีผลต่อ NE และ 5-HT และ MAOB-I ซึ่งมีผลต่อ DA และ Phenylethylamine การศึกษาพบว่าใช้ MAOA-I ได้ผลดีบางรายงานว่าได้ผลดีเท่ากับยากระตุ้นประสาท⁽⁹⁾ แต่ MAOB-I กลับใช้ไม่ได้ผลดีเท่า MAOA-I การใช้ MAO-I ได้ผลสนับสนุนทฤษฎี NE และ 5-HT ผิดปกติ⁽¹³⁾

ยาด้านโรคจิต สามารถลดอาการ ADHD ทั้งในแง่ลดการเคลื่อนไหวที่ไม่เหมาะสมและอาการสมาธิสั้น⁽⁹⁾ และยังมีผลเสริมกับ MPH ด้วย⁽²⁸⁾ การใช้ยาด้านโรคจิตได้ผลเป็นหลักฐานที่ค้ำทฤษฎี DA ต่ำ เนื่องจากยาเหล่านี้ลด DA ในสมอง⁽⁵⁸⁾

Tyrosine ในขนาด 150 มก./กก./วัน ในผู้ใหญ่ที่เป็น ADD Residual Type พบว่ามีผลการรักษาใน 2-3 สัปดาห์ แต่พบการดื้อยาใน 6-10 สัปดาห์ ส่วนในเด็กใช้ไม่ได้ผล⁽¹⁸⁾

ยาอื่น ๆ ที่มีการทดลองใช้แต่รายงานยังไม่มากได้แก่ Fluoxetine ซึ่งออกฤทธิ์ทาง 5-HT⁽⁹⁾ Thyroid Releasing Hormone, ACTH, Endophrine ใช้ไม่ได้ผล เหตุที่มีการทดลองใช้ Endophrine เนื่องจาก หลังใช้ MPH นาน ๆ

ระดับ Beta Endophrine เพิ่มขึ้นทำให้มีคั้งสมมติฐานว่า ADHD เกิดจาก Endophrine Level ผิดปกติ⁽¹⁴⁾

ตารางที่ 2 สรุปผลของยาชนิดต่าง ๆ

ในอนาคตกคาดว่า การใช้ยาร่วมกันจะมีบทบาทมากขึ้น เช่น ใช้ยาที่มีผลต่อ DA ร่วมกับยาที่มีผลต่อ NE เช่น Sinemet และ Desipramine อาจทำให้ผลการรักษาดีขึ้น ซึ่งต้องทำวิจัยเพิ่มเติม⁽⁵⁸⁾

2. พฤติกรรมบำบัด (Behavioural Therapy)

ในรายงานนี้จะแบ่งอธิบายเป็นพฤติกรรมบำบัดที่บ้านและที่โรงเรียน การรักษาชนิดนี้ต้องการความร่วมมือของผู้ปกครองและครูในการช่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเด็ก⁽²⁾

Table 2. Pharmacologic Probes of ADHD

	Very Effective	Moderately Effective	Minimally Effective
Dopamine Agonist		L-Dopa	Piribidel
Antagonist		Haloperidol	Amantadine
Norepinephrine		Thioridazine	
Imipramine		Chlorpromazine	Mianserin
		Desipraing	
		Clomipramine	
Both NE and DA	Dextroamphetamine		
	Pamoline		
	Methylphenidate		
NE and DA			
MAOA-I	Clorgyline		
MAOB-I	Tranlycypromine		
MAOIA+B			
Serotonin			Deprenyl
			Fenfluramine
			L-Tryptophan

พฤติกรรมบำบัดที่บ้าน

การรักษาวิธีนี้ หลักการคือให้พ่อแม่เข้าใจและสามารถปรับเปลี่ยนพฤติกรรมลูก ใช้เวลาในการรักษาประมาณ 8-10 ครั้ง ๆ ละประมาณ 1-2 ชั่วโมง สัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง⁽⁵³⁾ แบ่งเป็นส่วนย่อย ๆ ได้แก่

1. การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมโดยให้ความสนใจกับพฤติกรรมที่เหมาะสม เช่น ให้คำชม ให้รางวัล ให้ดาว หรือให้แต้มคะแนน และการไม่สนใจพฤติกรรมที่ไม่เหมาะสม

รวมถึงการลงโทษพฤติกรรมที่สร้างปัญหา เช่น time out ซึ่งเป็นวิธีที่ได้ผลดีที่สุดจน อายุ 12 ปี⁽⁹⁾ Response Cost เช่น การหักแต้ม หักดาว พ่อแม่ต้องให้คำชมหรือจัดการกับพฤติกรรมอย่างทันทีด้วย

2. การฝึกให้พ่อแม่ใช้คำสั่งที่เหมาะสมกับวัยของเด็ก คำสั่งนั้นต้องสั้น ได้ใจความและไม่สับสน⁽⁵⁹⁾

3. การเป็นแบบอย่างให้เด็ก (Modeling)⁽⁹⁾ มีการศึกษาเปรียบเทียบ Symbolic Modeling โดยให้เด็กดู

วิดีโอของเด็กวัยเดียวกันที่มีพฤติกรรมเหมาะสม พบว่าได้ผลไม่ดีเท่ากับการให้รางวัล การไม่ให้ความสนใจ และวิธี time out⁽⁶⁰⁾

4. การปรับเปลี่ยนสภาพแวดล้อมภายในบ้าน เช่น การจัดบริเวณที่มีสิ่งรบกวนน้อยที่สุดให้เด็กทำการบ้านโดยเฉพาะ ให้เด็กพักบ่อยขึ้น เช่นอาจให้พักทุก 10-15 นาที ตามแต่สมาธิของเด็ก พยายามป้องกันสถานการณ์ที่คาดว่าจะเกิดปัญหาโดยการเปลี่ยนสิ่งแวดล้อม และเตรียมเด็กสำหรับสถานการณ์เหล่านั้น

5. ผู้รักษาจะต้องช่วยให้ผู้ปกครองลดความเครียดส่วนตัวลงด้วย⁽⁴⁴⁾ สนับสนุนให้ผู้ปกครองติดต่อกับครูให้สม่ำเสมอ การใช้ใบรายงานประจำวัน (Daily Report Card) พบว่ามีประโยชน์มากโดยเฉพาะถ้าครูใช้กับเด็กทุกคนในชั้น จะไม่ทำให้เด็กรู้สึกว่าเป็นปมด้อย⁽⁹⁾

ก่อนการทำพฤติกรรมบำบัดต้องเตรียมให้พ่อแม่รู้ว่าการรักษาด้วยวิธีนี้ อาการต่าง ๆ จะเป็นมากขึ้นก่อนที่อาการจะลดลง การที่พ่อแม่อ่านหนังสือเกี่ยวกับการเลี้ยงดูเด็กก็มีประโยชน์ แต่ไม่สามารถใช้แทนการรับคำปรึกษาได้ การรักษาด้วยวิธีนี้ต้องการความคิดสร้างสรรค์อย่างมาก หากใช้กฎเกณฑ์เดิมไปนานๆ จะไม่ได้ผล โดยทั่วไปเราจะจัดความยากง่ายให้เด็กสามารถทำได้ 80% ของที่กำหนด⁽⁹⁾

พฤติกรรมบำบัดมีประโยชน์มากโดยเฉพาะในเด็กวัยก่อนเรียน และมีความคงทน (Durable) มีรายงานว่าได้ผลดีแม้หยุดรักษาไปแล้ว 3 เดือน สามารถทำให้พฤติกรรมที่เป็นเป้าหมายและที่ไม่เป็นเป้าหมายของการรักษาดีขึ้นด้วย (Generalizable)⁽¹¹⁾ รายงานในเด็กวัยเรียน พบว่าสามารถลดอาการสมาธิบกพร่องและ Internalizing Symptom ได้⁽³⁵⁾ วิธีพฤติกรรมบำบัดเป็นวิธีที่ผู้ปกครองและเด็กยอมรับมากกว่ายา เหตุผลสำคัญของพ่อแม่ที่ไม่ยอมรับการรักษาด้วยยา คือ กลัวผลข้างเคียง ส่วนในเด็กคือ อายุเพื่อน อย่างไรก็ตามหากจำเป็นต้องใช้ยา พบว่าเมื่อติดตามไปความรู้ของพ่อแม่ต่อยาก็ดีขึ้น จะยอมรับยามากขึ้น (โดยพบว่าการยอมรับยาสัมพันธ์กับความรู้เรื่องยา มากกว่าผลการรักษาที่ได้จากยาเสียอีก) ดังนั้นจำเป็นต้องอธิบายความรู้เกี่ยวกับยาที่เพียงพอให้กับพ่อแม่⁽⁴²⁾

พฤติกรรมบำบัดที่โรงเรียน ใช้หลักการเดียวกับที่บ้าน โดยปรับเปลี่ยนสภาพแวดล้อม เช่นให้เด็กนั่งเรียนในบริเวณที่มีสิ่งรบกวนน้อยที่สุด^(9,44) จัดกลุ่มเรียนให้เล็กลง เปลี่ยนระเบียบในห้องเรียนให้เด็กมีเวลาพัก เพื่อมีกิจกรรม

มากขึ้น เช่นให้ลบกระดาน แจกสมุดงานเพื่อนเป็นต้น เปลี่ยนรูปแบบการสอนโดยการอธิบายเป็นวิธีการให้เด็กแสดงความเห็นมากขึ้น มีสิ่งช่วยให้เด็กทำงานเป็นระบบขึ้น เช่นสอนให้ใช้สมุดงาน^(9,44)

ช่วยครูให้สามารถสั่งงานได้เหมาะสมกับสมาธิเด็กมากขึ้น ครูสามารถเตือนเด็กได้บ่อยขึ้น โดยใช้ข้อตกลงที่เป็นความลับระหว่างครูเด็ก เช่นการใช้สายตา^(9,44)

และเช่นเดียวกับพฤติกรรมบำบัดที่บ้าน จำเป็นต้องการสนับสนุนพฤติกรรมที่เหมาะสม และละเลยหรือลงโทษพฤติกรรมที่ไม่เหมาะสม โดยทำในทันทีและติดตามผลใกล้ชิด

ครูจำเป็นต้องติดต่อกับพ่อแม่ใกล้ชิด พยายามหาโอกาสให้เด็กประสบความสำเร็จบ้าง เช่นให้ผู้เชี่ยวชาญของชั้นเรียนในบางด้าน หากพบว่าเด็กมีปัญหา LD ร่วมด้วย ควรส่งเด็กเข้าชั้นเรียนพิเศษ

ข้อดีสำหรับพฤติกรรมบำบัดคือ สิ่งแวดล้อมของเด็กเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีด้วย

3. Cognitive Therapy (CT)

บางครั้งใช้หลักพฤติกรรมบำบัดร่วมด้วยจะเรียกว่า Cognitive Behaviour Therapy (CBT) หลักการสำคัญคือให้เด็กมีความสามารถในการควบคุมตัวเอง (Self Regulation)⁽²⁾ ดังนั้นการรักษาแบบนี้จะเน้นที่ตัวเด็กเองมากกว่าสิ่งแวดล้อม โดยให้เด็กรู้ว่าข้อผิดพลาดของตนเองสามารถป้องกันและแก้ไขได้ โดยใช้วิธีบอกตัวเอง (Self Statement Modification)⁽²⁾ การฝึกเริ่มจากง่ายไปหายาก เช่น พูดเสียงดังก่อนแล้วจึงค่อยพูดเบาลง และในที่สุดให้เด็กนึกในใจ⁽⁴³⁾ การฝึกช่วยให้เด็กรู้ตลอดเวลาว่าเขาต้องคิดก่อนทำให้หยุดคิด และเมื่อทำผิดแล้วให้เด็กรู้ว่าความผิดนั้นแก้ไขได้ การรักษาควรเน้นที่จุดนี้มากกว่าเน้นที่การป้องกันการทำผิดเนื่องจาก ADHD สามารถแก้ไขข้อผิดพลาดได้ดีเท่ากับเด็กปกติ หากเขาได้คำแนะนำหรือ รู้ว่าความผิดแบบใดต้องใช้ความสามารถทางสติปัญญามากเท่าใด (เด็ก ADHD มีแนวโน้มจะแก้ปัญหาโดยใช้เวลาเท่า ๆ กัน ไม่ได้คำนึงถึงความยากง่ายของปัญหา)⁽⁶¹⁾

เดิมเชื่อว่าเด็กต้องมีพัฒนาการทางสติปัญญา (Cognitive Ability) พอควรจึงจะใช้วิธี CBT ได้ แต่จากการศึกษาหลัง ๆ พบว่า หากใช้วิธีที่มีความยากง่ายเหมาะสมกับวัยของเด็กก็สามารถใช้ได้ดี โดยทดลองใช้การ

January 1994

รักษาวิธีง่ายกับเด็กโตที่มีสติปัญญาดี กลับไม่ได้ผลดีเท่ากับเด็กเล็กที่มีการพัฒนาทางสติปัญญาเหมาะสมกับวิธีนั้น⁽⁴³⁾ โดยทั่วไปเชื่อว่า CBT ได้ผลดีกว่า CT

ตารางที่ 3 เป็นการเปรียบเทียบการรักษาด้วยยา พฤติกรรมบำบัดและ CBT ในหัวข้อต่าง ๆ^(2,54,57)

Table 3. Treatment Comparion.

	Somatic Treatment	Behavioural Therapy	CBT
Applicability	good, but not all ages	good, all ages	good for ages 11+
Adaptability	poor	variable to each patient	variable to each patient
Communicability/ Teachability	easy	uses more time	uses more time
Availability	good	needs specialist	needs specialist
Controlability	loss F/U 25% in 3 mths	better F/U rate	better F/U rate
Durability	no tolerance, but not durable	durable	durable
Generalizability	good	fair	fair
Constrainability	more side effects	good, but could reduce internal motivation	good, except for anxious and OC trait patients
Feasibility	best	needs environmental cooperatiior	good
Visibility	most stigmatization	least stigmatization	stigmatized if making loud statement
Palatability	medication not suitable for behavioural problemed cases	more suitable for organism than for human being	most accepeted

4. ครอบครัวยุติธรรม

ข้อดีของวิธีนี้คือ ได้แก้ไขความผิดปกติของความสัมพันธ์ในครอบครัวด้วย⁽⁹⁾ วิธีทางครอบครัวยุติธรรมมีหลายวิธี และทุกวิธีสามารถใช้ได้กับโรค ADHD⁽⁶⁾ Barkley ศึกษาเปรียบเทียบครอบครัวยุติธรรม 3 แบบ คือ

1. ครอบครัวยุติธรรมที่ยึดหลักพฤติกรรมบำบัด
2. ครอบครัวยุติธรรมที่ยึดหลักการแก้ปัญหาและการสื่อสาร
3. ครอบครัวยุติธรรมที่ยึดหลักการแก้ไขโครงสร้างของครอบครัว พบว่าทุกวิธีให้ผลในการรักษาใกล้เคียงกัน แต่ที่พบแตกต่างคือความร่วมมือของผู้ปกครอง โดยพบว่าแบบที่ยึดหลักการแก้ปัญหาและการสื่อสารได้รับความร่วมมือน้อยที่สุดเพราะเป็นวิธีการที่มีการบ้านและงานให้ครอบครัวยุติธรรม ส่วนในกลุ่มที่เหลือได้รับความร่วมมือไม่แตกต่างกัน⁽⁶³⁾

แม้ในการรักษาครอบครัวยุติธรรมแบบวิธีเดียวกันก็จำเป็นต้องใช้เทคนิค เป้าหมายในการรักษาที่แตกต่างกันไปในแต่ละครอบครัวยุติธรรม เพราะเด็ก ADHD มาจากครอบครัวยุติธรรม หลาย ๆ แบบ⁽⁶⁴⁾

5. การฝึกทักษะทางสังคม (Social skill Training)

เป็นการฝึกทักษะต่าง ๆ ที่จำเป็น เช่นวิธีการฟัง การสนทนา การเข้ากลุ่มรู้จักเพื่อนใหม่ วิธีปฏิบัติเวลาได้รับคำชม คำวิพากวิจารณ์ วิธีการปฏิบัติเวลาไม่สบายใจ⁽⁹⁾ การฝึกมักทำเป็นกลุ่ม เรียกว่า Social Skill Training Group ซึ่งพบว่าได้ผลในการรักษาดีกว่า Social Activity Group ในหลาย ๆ ด้าน และผลยังคงอยู่เมื่อติดตามผลการรักษาไป 1 ปี⁽⁶⁵⁾ การฝึกสามารถนำไปใช้ในชีวิตประจำวันได้ ถ้าการฝึกในกลุ่มนั้นสอดคล้องหรือเหมือนกับชีวิตประจำวัน⁽⁴⁷⁾

6. การศึกษาพิเศษ (Special Education)

การให้การช่วยเหลือทางการศึกษาจำเป็นในเด็ก ADHD⁽⁶⁾ สมาคมกุมารแพทย์อเมริกันกล่าวว่าการศึกษาแรกของ ADHD คือการรักษาทางการศึกษาและพฤติกรรม⁽⁴⁹⁾ และปัญหาการเรียนก็สามารถทำให้เกิดอาการสมาธิบกพร่องได้⁽⁶⁶⁾ จึงจำเป็นต้องให้การรักษาทางการศึกษาดูด้วย

แม้ว่าเด็กสมาธิบกพร่องจะมีข้อบ่งชี้ให้เข้าเรียนในชั้นพิเศษ แต่กลับพบว่าเด็ก ADHD ที่จำเป็นต้องได้รับการ

ศึกษาพิเศษกลับได้รับการศึกษาพิเศษน้อยกว่าเด็กที่มีปัญหาการเรียนจากสาเหตุอื่น⁽⁴⁹⁾

7. Biofeedback

ADHD จัดเป็นโรคที่มีความผิดปกติในกลไกการควบคุมตัวเอง, Biofeedback เป็นการรักษาให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมสรีระของตัวเองโดยยึดหลักที่ว่าถ้าผู้ป่วยสามารถรับรู้สภาวะทางสรีระของตัวเองก็จะสามารถปรับสรีระให้อยู่ในระดับปกติได้ วิธีการรักษานี้อาศัยเครื่องมือต่างๆ ที่ช่วยให้ผู้ป่วยรับรู้สภาวะทางสรีระของตัวเองได้แก่ Electromyography (EMG) ช่วยให้การทํางานของกล้ามเนื้อ Electroencephalography (EEG) ช่วยให้การทํางานของสมอง Galvanic Skin Response (GSR) ช่วยให้การนำไฟฟ้าของผิวหนัง Skin (Surface) Temperature ช่วยให้ผู้รู้อุณหภูมิของร่างกายและเครื่องวัดการเคลื่อนไหวของร่างกาย โดยให้เด็กปรับเปลี่ยนผลรายงานจากเครื่องมือให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ เช่น หัดเพิ่ม GSR, ฝึกทำให้ EEG เป็น Alpha Wave มากขึ้น⁽⁶⁷⁾ การฝึกใช้เวลาครั้งละ 1/2-1 ชั่วโมง สัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง เฉลี่ยประมาณ 17 ครั้ง สถานที่ฝึกอาจเป็นโรงพยาบาลหรือบ้านก็ได้ การฝึกสามารถทำได้หลาย ๆ แบบ จากง่ายไปหายาก เช่น ฝึกควบคุม EMG ในท่านอนก่อนแล้วจึงฝึกทำนั่ง จากนั้นจึงฝึกในขณะที่คิดเลข⁽⁶⁷⁾

Biofeedback สามารถใช้ร่วมกับยาทำให้ช่วงสมาธิดีขึ้นเพิ่มความรู้สึก Internal Locus of Control สามารถใช้ร่วมกับ Relaxation Training โดยพบว่าได้ผลดีกว่าการใช้ Relaxation Training เพียงอย่างเดียว⁽⁶⁸⁾

8. โรงพยาบาลกลางวัน

ในรายที่จำเป็นจริง ๆ ต้องรับไว้ในโรงพยาบาล พบว่าการใช้โรงพยาบาลกลางวันได้ผลดี โดยคนไข้ไม่ต้องนอนโรงพยาบาล Grizenko และคณะศึกษาการรักษาแบบโรงพยาบาลกลางวันโดยใช้อัตราส่วนบุคลากรต่อคนไข้ 1:2.5 พบว่า ADHD ตอบสนองต่อการรักษาดี เด็กเล็กได้ผลมากกว่าเด็กโต จากการศึกษาจากเด็กทุกคนที่ไม่สามารถเรียนในชั้นเรียนปกติได้เลยก่อนการรักษา แต่หลังการรักษา 87% สามารถเข้าชั้นเรียนปกติได้⁽⁶⁹⁾

9. Dietary Treatment

วิธีนี้ยังเป็นเรื่องถกเถียงกันมาก^(7,10) เพราะเดิมใช้วิธีเลือกงดอาหารซึ่งเสี่ยงต่อการทำให้เด็กขาดสารอาหารและการดูแลที่ยากลำบาก⁽³⁶⁾ Egger และคณะรายงานการใช้ Enzyme Potentiated Desensitization (EPD) ซึ่งมีส่วนประกอบของ Beta-glucuronase เป็นหลักร่วมกับ Food Antigen ในการ Desensitization โดย EPD สามารถลดปริมาณ Antigen (อาหาร) ในการทำ Desensitization ได้ทำให้ลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิด Hypersensitivity ในผู้ป่วยที่แพ้อาหาร ผู้วิจัยได้ใช้ EPD ร่วมกับ Food Antigen ขนาดต่ำฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 2 เดือน พบว่าเด็กอาการดีขึ้นมาก และสามารถรับประทานอาหารประเภทนั้นได้ แต่พบการกลับเป็นซ้ำใน 2-6 เดือน หลังการรักษา ซึ่งถ้านำ EPD มาใช้ใหม่อาการก็จะดีขึ้นอีก ผลข้างเคียงมีเฉพาะอาการเจ็บบริเวณที่ฉีด นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยที่แพ้น้ำตาล แม้ไม่ได้ใส่ Antigen น้ำตาลลงไปก็หายจากอาการแพ้ น้ำตาลด้วย แสดงว่าวิธีนี้อาจมี Nonspecific Effect ร่วมด้วย⁽³⁶⁾

10. จิตบำบัดรายบุคคล (Individual Psychotherapy)

เนื่องจากเด็ก ADHD มีปัญหาเกี่ยวกับ Self Image, Self Esteem และภาวะซึมเศร้าได้บ่อย ในบางรายจำเป็นต้องใช้การรักษาด้วยจิตบำบัด⁽³³⁾ การรักษาไม่เน้นให้เกิด Regression เหมือนในการรักษา Neurosis ทั่วไป เพราะมักทำให้เด็กแกล้ง ผู้รักษาต้องเข้าใจกลไกทางจิต ซึ่งพบบ่อยใน ADHD คือ Withdrawal, Fantasy หรือ Overcompensation ซึ่งจะออกมาในลักษณะก้าวร้าวมาก ช่วยให้เด็กเผชิญกับความทุกข์ไม่พึ่งพอใจในตัวเอง และเอาชนะมันให้ได้⁽⁷¹⁾

สรุปการรักษา ADHD

จำเป็นต้องใช้การรักษาหลายอย่างร่วมกัน ทั้งการรักษาด้วยยา, จิตสังคมและการศึกษา การรักษาด้วยยานิยมคือยากระตุ้นประสาท ได้แก่ MPH, D-Amphetamine, Pemoline กลไกการออกฤทธิ์ทั้ง 3 ตัว แตกต่างกันไป ปัจจุบันมีการใช้ยารักษาโรคนี้ในเด็กวัยก่อนเรียนเพิ่มขึ้น ยาอื่น ๆ ที่ใช้ได้ผลคือ TCA, Clonidine และ MAO-I มี

January 1994

แนวโน้มในการใช้ยา 2 กลุ่มเพื่อเพิ่มผลในการรักษา การรักษาทางจิตสังคมที่นิยมคือ พฤติกรรมบำบัด และ Cognitive therapy ซึ่งครอบครัวและเด็กยอมรับการรักษาวิธีนี้มากกว่ายา การรักษาด้านการศึกษาพิเศษสำหรับ ADHD ยังไม่ดีพอ การรักษาโดยรวมได้ผลดีทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รศ.พญ.อุมาพร ตรังคสมบัติ ที่กรุณาช่วยแนะนำแก้ไขตรวจทาน

อ้างอิง

- Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, Hamburger S, Cohen RM. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990 Nov 15 ; 323(20) : 1361-6
- Whalen CK, Henker B. Therapies for hyperactive children : comparisons, combinations and compromises. *J Consult Clin Psychol* 1991 Feb; 59(1) : 126-37
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 3rd rev.ed. Washington DC : American Psychiatric Association, 1987.
- Cocores JA, Davies R, Mueller PS, Gold MS. Cocaine abuse and adult attention deficit disorder. *J Clin Psychiatry* 1987 Sep ; 48(9): 376-7
- Brown RT, Sekson S. A controlled trial of methylphenidate in black adolescents. *Clin Pediatr* 1988 Feb; 27(2) : 74-81
- Jacobvitz D, Sroufe LA, Stewart M, Leffert N. Treatment of attentional and hyperactivity problems in children with sympathomimetic drugs : a comprehensive review. *Annual progress in child psychiatry and child development*, 1991 : 492-518
- Gillberg C. Children with deficits in attention, moter control and perception (DAMP) : Need for specialist treatment, *Acta Paediatr Scand* 1988; 77 : 450-1
- Heath CT, Wright HH, Batey SR. Attention deficit hyperactivity disorder, does it affect adults too. *South Med J* 1990 Dec; 83(12) : 1396-401
- Kelly DP, Aylward GP. Attention deficits in school-aged and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1992 Jun; 39(3) : 487-512
- Lou HC, Henrinsen L, Bruhn P, Borner H, Nielson JB. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 1989 Jan; 46(1) : 48-52
- Pisterman S, McGrath PM, Firestone P, Goodman JT, Webster K, Mallory R. Outcome of parent - mediated treatment of preschoolers with attention deficit disorder with hyperactivity. *J Consult Clin Psychol* 1989 Oct ; 57 (5) : 628-35
- Shekim WO. Pathophysiology of ADDH. *J Am Acad Child Adolese Psychiatry* 1988 May; 27(3) : 389-90
- Shaywitz SE, Shaywitz BA. Attention deficit disorder current perspectives. *Pediatr Neurol* 1987; 3 : 129-35
- Jensen JB, Garfinkel BD. Neuroendocrine aspects of attention deficit hyperactivity disorder. *Neurol Clin* 1988 Feb; 6(1) : 111-29
- Szatmari P, Offord D, Boyle MH. Correlates, associated impairments and patterns of service utilization of children with attention deficit disorder : findings from the ontario child

- health study. *J Child Psychol Psychiatry* 1989; 30(2) : 205-17
16. Stevenson RD, Wolraich ML. Stimulant medication therapy in the treatment of children with attention deficit hyper activity disorder. *Pediatr Clin North Am* 1989 Oct; 36(5) : 1183-97
 17. Levy F. The dopamine theory of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Aust NZJ Psychiatry* 1991 Jun; 25(2) : 277-83
 18. Eisenberg J, Asnis G, Van Praag HM, Vela RM. Effect of tyrosine on attention deficit disorder with hyperactivity. *J Clin Psychiatry* 1988 May; 49(5) : 193-5
 19. Marazzitti, Conti L. Aggression hyperactivity and platelet imipramine binding. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84 : 209-11
 20. Yates A, Gray F, Beutler LE, Sherman DE, Segerstrom EM. Effect of negative air ionization on hyperactive and autistic children. *Am J Phys Med Rehabil* 1987 Oct; 66(5) : 264-8
 21. Mann CA, Lubar JF, Zimmerman AW, Miller CA, Muenchen RA. Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder controlled study with clinical imprication. *Pediatr Neurol* ; 8(1) : 30-6
 22. Harter MR, Anillo-vento L, Wood FB. Schroeder MM. Selerate brain potential characteristics in children with reading disability and attention deficit disorder color and letter relevance effects. *Brain Cogn* 1988 Feb; 7(1) : 115-40
 23. Platon R, Bueno V, Sierra E, Kales S. Hypnopoly-graphic alterations in attention deficit disorder (ADD) children. *Int J Neurosci* 1990 Aug; 5(2-4) : 87-101
 24. Klorman R. Cognitive event-related potentials in attention deficit disorder. *J Learn Disab* 1991 Mar; 24(3) : 130-40
 25. Syricou-papavasilidu A. Lycaki H, Lewitt PA, Vermanp, Spivak D, Chayasisobhon S. Dose-response effects of chronic methylphenidate administration on late event-related potentials in attention deficit disorder, *Clin Electroencephalography* 1988 Jul; 19(3) : 129-33
 26. Kytja KS, Heilman VKM. Attention deficit disorder in children : a neglect syndrome. *Neurology* 1988 May; 38(5) : 806-8
 27. Gorensein EE, Mammato CA, Sanoy JM. Performance of in attentive-overactive children on selected measures of prefrontal-type function. *J Clin Psychol* 1989 Jul; 45(4) : 619-32
 28. Zametkin AJ, Rapoport JL. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity : where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adoles Psychiatry* 1987 Sep; 26(5) : 676-86
 29. Hynd GW, Nieves N, Conner RT, Stone P, Town P, Becker MG, Lahey BB, Alison R Lorys AR. Attention deficit disorder with and without hyperactivity. Reaction time and speed of cognitive processing. *J Learn Disab* 1989 Nov; 22(9) : 573-80
 30. Barkley RA, Grodzinsky 6, Dupaul GJ. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity : a review and research report. *J Abnorm Psychol* 1992 Apr; 20(2) : 163-88
 31. Horton PC. Positive emotions and the right parietal cortex. *Psychiatr Clin North Am* 1988 Sep; 11(3) : 461-74
 32. Loge DV, Station RD, Beatty WW. Performance of children with ADHD on tests sensitive to frontaal lobe dysfunction. *J Am Acad Child Adoles Psychiatry* 1990 Jul; 29(4) : 540-5

January 1994

33. Walther FJ. Growth and development of term disproportionate small for-gestational age infants at the age of 7 years. *Early Hum Dev* 1988 Nov; 18(1) : 1-11
34. Marthall P. Attention deficit disorder and allergy, a neurochemical model of the relation between the illnesses. *Psychol Bull* 1989; 106(3) : 434-46
35. Strayhorn JM, Weidman CS. Reduction of attention deficit and internalizing symptoms in preschoolers through parent-child interaction training. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989 Nov; 28(6) : 888-96
36. Egger J, Stolla A, McEwen LM. Controlled hyposensitization in children with food induced hyperkinetic syndrome. *Lancet* 1992 May 9; 339(8802) : 1150-3
37. Romain B. Efficacy of behavior management versus methylphenidate in a hyperactive child : the role of dynamics. *Am J Orthopsychiatry* 1988 Jul; 58(3) : 466-9
38. Hall CW, Kataria S. Effects of two treatment techniques on delay and vigilance tasks with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) children. *J Psychol* 19.. 126(1) : 17-25
39. Stancin T, Christopher N, Coury D. Reported practices of pediatric in the management of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Dis Child* 1990 Dec; 144(12) : 1329-33
40. Kwasman A. Management of attention deficit. *Con Pediatr* 1989 Jul; 28(7) : 336
41. Golden GS. Role of attention deficit hyperactivity disorder in learning disabilities. *Semin Neurol* 1991 Mar; 11(1) : 35-41
42. Liu C, Robin AL, Brenner S, Eastman J. Social acceptability of methylphenidate and behavior modification for treating attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1991 Sep; 88(3) : 560-5
43. Borden KA, Brown RT, Wynne ME, Schlessner R. Piagetian conservation and response to cognitive therapy in attention deficit disorder children. *J Child Psychol Psychiatry* 1987 Sep; 28(5) : 755-64
44. Bloomington LM, Bloomington EC. Childhood identification and Prophylaxis of antisocial personality disorder. *J Forensic Sci* Jan; 33(1) : 187-99
45. Levine M. Attention deficits, the diverse effects of weak control systems in childhood. *Pediatr Ann* 1987 Feb; 16(2) : 117-30
46. McBride MC. An individual double-blind crossover trial for assessing methylphenidate response in children with attention deficit disorder. *J Pediatr* 1988 Jul; 113(1) : 137-45
47. Horn WF, Ialongo NS, Pasloe JM, Greenberg G, Packard T, Lopez M, Wagner A, Leon Puttler L. Additive effects of psychostimulant parent training, and self-control therapy with ADHD children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991 Mar; 30(2) : 233-40
48. Pliszka SR. Attention deficit hyperactivity disorder : A clinical review. *Am Fam Physician* 1991 Apr; 43(4) : 1267-75
49. Campbell LR, Cohen M. Management of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) A continuing dilemma for physicians and educators. *Clin Pediatr* 1990 Mar; 24(3) : 191-3
50. Henker B, Whalen LK. Hyperactivity and attention deficits. *Am Psychol* 1989 Feb; 44(2) : 216-23

51. Vyse Sa, Rapport MD. The effects of methylphenidate on learning in children with ADDH : The stimulus equivalent paradigm. *J Consult Clin Psychology* 1989; 57(3) : 425-35
52. Sokol M, Campbell M, Goldstein M, Kriechman AM. Attention deficit disorder with theoretical background. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987 May; 26(3) : 428-33
53. Rapport MD, Pupaul GJ, Kelly KL. Attention deficit hyperactivity disorder and methylphenidate : The relation, Ship between gross body weight and drug response in children. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25(2) : 285-90
54. Brown RT, Borden KA, Wynne ME, Spunt AL, Clingerman SR. Compliance with pharmacological and cognitive treatments for attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987 Jul; 26(4) : 521-6
55. Kelly PC, Cohen ML, Walker WO, Caskey OL, Atkinson AW. Self-esteem in children, medically, managed for attention deficit disorder. *Pediatrics* 1989 Feb; 83(2) : 211-7
56. Alston CY, Romney DM. A comparison of medicated and nonmedicated attention-deficit disordered hyperactive boys. *Acta Paedopsychiatr* 1992; 55(2) : 65-70
57. Speltz ML, Varley CK, Peterson K, Robert L, Beilke RL. Effects of dextroamphetamine and contingency management on a preschooler with ADHD and oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 1988 Mar; 27(2) : 175-8
58. Rostain AL. Attention deficit disorders in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1991 Jun; 28(3) : 607-35
59. Barkley RA, Murphy JU. Treating attention deficit hyperactivity disorder : Medication and behavior management training. *Pediatr Ann* 1991 May; 20(5) : 256-66
60. Henry GK. Symbolic modeling and parent behavioral training, effects on noncompliance of hyperactive children. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1987 Jun; 18(2) : 105-13
61. Sergeant JA, Meere JD. What happens after a hyperactive child commits an error? *Psychiatry Res* 24 : 157-64
62. Kendall PC. Cognitive training in treatment of hyperactivity in children. *Arch Gen Psychiatry* 1987 Mar; 44(3) : 296-7
63. Barkley RA, Guevremont DC, Anastopoulos A, Fletcher KE. A comparison of three family therapy programs for treating family conflicts in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Consult Clin Psychol* 1992 Jun; 60(3) : 450-62
64. Ziegler R, Holden L. Family therapy for learning disabled and attention-deficit disordered children. *Am J Orthopsychiatry* 1988 Apr; 58(2) : 196-210
65. Kolko DJ, Coar CL, Sturnick D. Inpatient social cognitive skills training groups with conduct disordered and attention deficit disordered children. *J Child Psychol Psychiatry* 1990 Jul;
67. Lee SW. Biofeed back as a treatment for childhood hyperactivity : a critical review of literature, *Psychologicaus Report* 1991; 68 : 163-92
66. Mcgeg R, Lshare D. Attention deficit disorder hyperactivity and academic failure : which comes first and what should be treated. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988 May; 27(3) : 318-25

January 1994

67. Lee SW. Biofeed back as a treatment for childhood hyperactivity : a critical review of literature, *Psychologicaus Report* 1991; 68 : 163-92
68. Poppenr DV. Teaching parents to conduct behavioral relaxation training with their hyperactive children. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1989 Dec; 20(7) : 319-25
69. Grizenko N. Liciane sayegh evacuation of the effectiveness of a psychodynamically oriented day treatment program for children with behavior problems : A pilot study. *Can J Psychiatry* 1990 Aug; 35 : 514-25
70. Meller W, Lyle K. Attention deficit disorder in childhood, *Prim Care* 1987 Dec; 14(4) : 745-54
71. Brien JD. Children with attention-deficit hyperactivity disorder and their parent, psychotherapies with children and adolescents : adaption of psychodynamic process, *App.* 1992 : 109-24