

הפרעת קשב וריכוז (ADHD) במבוגרים קשה להגדרה ולאבחון ונחשבת להפרעה תת-מאובחנת ביותר במבוגרים (1). מטרת המאמר לסקור את הצטברות המידע בשנים האחרונות לגבי האטיולוגיה, הפתו-פיזיולוגיה, האבחון והטיפול בהפרעת קשב וריכוז במבוגרים.

הפרעת קשב וריכוז מתאפיינת בקושי בריכוז ובקשב, באימפולסיביות ובהיפראקטיביות, כל אחד מהאחרונים לבדו או שילוב של השלושה. שיעור ההפרעה הטהורה (Pure ADHD) המופיעה ללא תחלואה נלווית מוערך בכ-30% מכלל הלוקים בהפרעת קשב וריכוז.

הפרעת קשב וריכוז הינה הפרעה נירו-התפתחותית שכיחה המוערכת בכ-10% מילדי בית ספר בגילאים 6-12 שנים עם שכיחות גבוהה יותר בבנים. ההערכה כיום היא כי אחוז הילדים עם הפרעת קשב וריכוז שיוסיפו לסבול בבגרותם הוא כ-60%-70% ושכיחותה מגיעה לכדי 5% באוכלוסייה המבוגרת. היחס בין נשים לגברים הוא 6:1 בילדים ו-1:1 במבוגרים. העובדה כי היחס בין גברים לנשים משתווה באוכלוסייה המבוגרת קשורה ככל הנראה להתמתנות ו/או הסתגלות ו/או היעלמות התסמינים ההיפראקטיביים בבנים ו"הצפה" של הבנות ש"פוספוס" בילדותן.

הופעתה של הפרעת הקשב והריכוז בגיל המבוגר נשענת על מודעות לבעיה, על אופי אוכלוסיית המבוגרים ועל עצמת התסמינים המקשים על מגוון רחב של תחומי החיים. סביב ההפרעה הכימית הבסיסית שהינה ה-Core מתפתחות עם השנים תגובות פסיכולוגיות וחברתיות הגורמות לעתים להסוואתה של ההפרעה המקורית. מבוגרים רבים חיים את חייהם בהיותם מוטרדים אך ללא הפרעה תפקודית וללא מודעות לקשיים וליכולת "לקטלגם" ולאבחנם כבעיה ברת טיפול. מבוגרים אחרים חיים בצל קושי תמידי המביא למצוקה נפשית המאובחנת כאחת מהתחלואות הנלוות להפרעת הקשב כגון חרדה ודיכאון ומטופלים בהתאם לתסמינים אלו בלבד.

המבוגרים הפונים לבקשת עזרה לרופא המשפחה ובהמשך לנירולוג עושים זאת עקב מצוקה הנובעת מתלונות מגוונות כגון שכחות או "הפרעת זיכרון", הסחת דעת בקלות, נטייה לדחיינות דברים, קופצנות, תזזיתיות, תחושת כישלון וחוסר מיצוי עצמי (בהשוואה לסביבה). נוסף על כך אופייניות תלונות על קושי להתרכז במטלות פשוטות, במציאת מקום עבודה ובשמירה עליו, בהתארגנות ובניהול הזמן, בשמירה על רצף המחשבה (מחשבות נודדות) וכן מגבלות חברתיות עקב קושי בשמירה על חברויות וקשר בין-אישי לאורך זמן. רבים מן המבוגרים חושדים בהפרעת קשב בעצמם לאחר שפנו עם ילדם לאבחון עקב תסמינים דומים ובמהלך השיחה עם הילד עולים זיכרונות מהעבר המזכירים את התסמינים שאותם חווים המבוגרים בהווה.

## אטיולוגיה

ההסתמנות הקלינית של ADHD היא פועל יוצא של גורמים גנטיים, סביבתיים ותרבותיים. ב-1995 מצאו בידרמן וחבריו כי במשפחות שבהן אובחנו ילדים הלוקים ב-ADHD קיים סיכון גבוה להופעת ההפרעה בבני משפחה נוספים וכי ההפרעה מלווה לעתים קרובות בתחלואה נלווית כמו הפרעת התנהגות, לקות למידה, דיכאון והתמכרויות (2).

כיום ידוע כי כאשר אחד מן ההורים לוקה ב-ADHD קיים סיכוי של 20%-54% שאף צאצאיו ילקו בהפרעה. בין אחים קיימת סבירות של כ-25%-35% ובין תאומים זהים - 78%-92%. מחקרי אימוץ מראים יותר מקרים של ADHD בהורים ביולוגים מאשר בהורים מאמצים. מסיבה שאינה מובנת הנטייה הגנטית ברורה יותר בבנות מאשר בבנים, על אף שאלו האחרונים מאובחנים יותר (3).

הוצעו ארבעה אתרים גנטיים הקשורים לקידוד המערכת הדופמינרגית כבעלי קשר ל-ADHD ואלו הם הגנים המקודדים בעיקר לקולטנים לדופמין: D4, D5 ו-Dopamine and Serotonin Transporters. מעורבות הגן DRD4 המקודד לרצפטור מס' 4 של דופמין זוכה למרב התמיכה במחקרים עדכניים (4). התיאוריה לתת-פעילות דופמינרגית ונוראדרנרגית היא המקובלת ביותר כיום. אף על פי שלא נמצא קשר ישיר בין רמות תוצר הפירוק של נוראפינפרין (MHPG) בפלזמה לבין תסמינים קליניים של ADHD בילדים הלוקים בו, נמצאה צפיפות נמוכה יותר של הקולטנים האדרנרגיים אלפא-2 בטרומבוציטים לעומת ילדים ללא ADHD. קולטנים אלו מצויים בצפיפות גבוהה בקורטקס הפרונטלי ולהם מיוחסת חשיבות בויסות תהליכי קשב וריכוז ובהפרעה בתפקודים הניהוליים (5).

הביסוס העיקרי לתיאוריה הדופמינרגית כאחראית להפרעת קשב וריכוז מתקבל מתגובה טובה לטטימולנטים הידועים כמתעבים במנגנון השחרור והספיגה מחדש (Reuptake) של דופמין וכך שומרים על ריכוזו התקין במרווח הבין-תאי (6), ומשתי עבודות משנות השבעים, בהן אחת הראתה ירידה ברמות HVA (מטבוליט של דופמין) ב-CSF תחת טיפול בדקסטרמפטמין עם שיפור בתסמינים של הפרעת הקשב (7) והשנייה - שיפור בהתפתחות התנהגות היפראקטיבית לאחר טיפול במעוררים בשימוש במודל חולדה-השרייה של חסר דופמינרגי על ידי OHDA (8-6).

## מחקרים מורפולוגיים ופיזיולוגיים

במחקרי הדמיה ניתן לזהות שינויים מבניים ושינוי בדפוסי הפעילות במוחם של ילדים ומבוגרים עם ADHD.

### הדמיה מבנית

במחקרי MRI נצפתה על ידי Hynd וחבריו הקטנה בנפח הקורטקס הפרה-פרונטלי הימני של האזורים ה-Dorsolateral Cingulate, ושל הגלובוס פלידום באותו הצד (9). ממצאים אלו של אסימטריה מבנית ודומיהם שנמצאו במחקרים נוספים בילדים ומבוגרים עם ADHD מצביעים על הפרעה במעגל העצבי הסטריאטלי-קליפת המוח המצחית מימין. ממצא נוסף הוא ירידה בנפח החומר הלבן באזור האונה הפריאטלית האחורית (10) והקטנה של הוורמיס הצרבלארי המשתתף במעגל צרבלום-תלמוס-קליפת המוח המצחית שהינם אזורי קליפת מוח מוטוריים (11).

## הדמיה פונקציונלית במנוחה

ב-SPECT נמצאו ירידה בזרימת הדם המוחית בסטריאטום והגברתה באזורי המוח האחוריים. מתן ריטלין הגביר את הזרימה בסטריאטום והפחית אותה באזורים מוטורים וסנסוריים בקליפת המוח האחורית (12). ממצאים אלו ב-SPECT של זרימת דם מופחתת במנוחה לאונה הקדם מצחית ימנית וגם לאזורים אורביטופרונטלים ימניים, נמצאו במחקרים נוספים מאוחר יותר ב- (13) 2002 ו- (14) 2005. בזה האחרון נבדקה השפעת מתן ריטלין על זרימת הדם במנוחה ונמצא כי זו נוטה לעלות ולהשתוות לקבוצת ביקורת של בריאים. במחקרים נוספים בעזרת SPECT וב-PET במבוגרים הלוקים בהפרעת קשב מצאו החוקרים לראשונה את ההשפעה של מתן הריטלין על הקשר שבין הדופמין ל-Dopamine (DAT) (Transporter). הריטלין מפחית קשר זה וכך מונע את ספיגת הדופמין לתא הפרה-סינפטי ומעלה את זמינותו (15).

## הדמיה פונקציונלית בהפעלה

ב-fMRI הודגמו שינויים בהפעלת גרעיני הבסיס, Prefrontal Cortex ו-Anterior Cingulate Cortex, במהלך ביצוע מטלות קוגניטיביות כמו במבחן ה-Go-No-Go (16). שינויים מבניים ותפקודיים אלו שהודגמו באזורי המוח השונים (אונה קדם-מצחית ימנית, גרעיני הבסיס והמוחון) (ורמיס) מלמדים על כך שבלוקים ב-ADHD קיים מבנה שונה ומתקיימת פעילות חריגה בהשוואה לאלו שאינם לוקים בהפרעה. שיבוש באזורים אלו האחראיים על שליטה בעיכוב (אינהיביציה), ביכולת להתעלם מגירויים מסיחיים דעת וביכולת למודעות עצמית ולממד הזמן (אונה קדם מצחית ימנית), ובנוסף פיקוח על תגובות אוטונומיות ועל ויסות הקלט העצבי (גרעיני הבסיס) והמוטיבציה, מביא קרוב לוודאי להפחתה ביכולת הריכוז, המיקוד וגיוס המוטיבציה וכך בסופו של דבר להפרעה בהתנהגות, במוטוריקה, בתפקודים ניהוליים, בארגון, בתכנון, בלמידה מילולית ובזיכרון הדרושים לפעילות היומיומית.

## הפרעות נלוות ל-ADHD - קומורבידיות

הפרעת קשב וריכוז מלווה בדרך כלל בהפרעה פסיכיאטרית או אחרת אחת לפחות ללא קשר לגיל הלוקה. סוג התחלואה הנלווית משתנה וכולל הפרעות במצב הרוח (הפרעה אפקטיבית חד או דו-קוטבית), חרדות, הפרעה אובססיבית-קומפולסיבית, טיקים ותסמונת טורט, שימוש מוגבר באלכוהול וסמים, הפרעת התנהגות, והתנהגות אנטיסוציאלית. כיום ידוע על אחוז גבוה של אסירים השוהים בבתי כלא וזאת כנראה עקב הסתבכות עם החוק שנגרמה ב"זכות" התחלואה הנלווית. אסירים אלו קרוב לוודאי לא אובחנו ולא טופלו כיאות. הפרעות נוספות שניתן ותופענה במקביל ל-ADHD הן לקויות למידה (דיסקלקציה, דיסגרפיה, דיסקלקוליה), הפרעות שינה, הרטבת לילה, מצבי חולי שונים כגון אסתמה ועלייה בסיכוי לפציעות מסוגים שונים ובעיקר עקב תאונות דרכים (17).

## אבחון

האבחנה נסמכת על האנמנזה, על בדיקות עזר קליניות וממוחשבות לשם הערכת תפקודי הקשב והריכוז ועל תולדות מהלך חיי המטופל מילדותו ועד לרגע שבו נערך האבחון. כמו כן נבדקים תולדות תורשה של הפרעת קשב וריכוז בבני משפחה, קריטריונים מוגדרים לפי (DSM IV טבלה 1) ושאלונים וסולמות הערכה מותאמים למבוגרים. טבלה 2 מציגה שאלון סקר למבוגרים החשודים כלוקים בהפרעת קשב וריכוז שאתו ניתן להתחיל את תהליך האבחון. תוצאה של 11 ומעלה מעלה סבירות גבוהה לאפשרות של הפרעת קשב.

לוקים	לוקים	לוקים	לוקים	לוקים	לוקים
0	1	2	3	4	1. ביום פדית אתה מתקשה לראות עולה או פורקט כולב אוניו, לומר משימת כבר את החלק המעמיק שלום?
0	1	2	3	4	2. ביום פדית אתה מתקשה לומר דברים משימת המשימה אדם?
0	1	2	3	4	3. ביום פדית אתה מתקשה לומר משימת או פורקט שמת?
0	1	2	3	4	4. כומר לומר משימת המשימה פורקט, ביום פדית אתה מסה לדעת את המעמיק?
0	1	2	3	4	5. ביום פדית אתה מביט את ידך או רגלך או מונעם ללא הספק מ-סקט, מאיר ערך לאמת כמשה לאורך זמן?
0	1	2	3	4	6. ביום פדית אתה חש "פעולת יע" או דרך עד לבט דברים סויה אתה מנע על יי מנע?

טבלה 1: שאלון האשתי לאיתור ADHD במבוגרים - Adult Self Report Scale (ASRS) Screener

דרישות זמן	
על הלק המיועדים להגיע למצב גיל 7 (גיל 13 לפי BARKLEY) ולהתאים למהות שיטה חדשים ברוך	
חייבת להיות ממוקד (ידידות, חברות, חסות)	
חייבת להיות כמות מטרות למהות (בלדות, כמות)	
אין אפשרות לאבחן בודדה שקיימת סיכסוך או הפרעה התפתחותית מולדת (PDD)	
למהות ישנה מתוך השקפה הקריטריונים הבאים של הפרעת קשב והיפראקטיביות	
הפרעת קשב (A)	
1. מוד, ריחוק, מתנגד לכל מנוח בעמל שדורש קשב (במקרה קריאה)	
2. מנוח קשב קטן, מתן כ-10-5 דקות הראש מתחיל "לטייל" לדברים אחרים	
3. המנוח הרמת - מנסה מכל רעיון קטן, על גידי המכני זניה	
4. שמת, מתקשה לחזר פרטים ספלים	
5. נמה לבוד המכני הדרישים למסלול (ספרים, מחברות, עיתון, עיתונות)	
6. מתקשה לחזר ולחזר (בדרך לחזן רשימות לכל המנוח, קשי ביצוע לטיול)	
7. מתחיל דברים ולא מסיים	
8. מבטא שרירות של חסר השמעת לב (אופיני מנוח אצל ילדים)	
9. נראה שמתן מתקייב כאשר מדברים אלו	
היפראקטיביות (B)	
1. תדירות, זו כל המנוח במוח שימנה	
2. קם מרחקים במכנים שמתן מנסה להישאר לשבת במקום	
3. מתנוזר כולו דומה לשמן של ENERGIZER, כל המנוח במנוחה מתפתח	
4. אנוח סיכסוך, משה דברים שלא אמר לעשות (מפגשים עבריים, התמכרות)	
5. דבר, לא מסתובב לדבר, דיבור אטומטי	
6. רשע רשע רחוק (המנוח, שורק, מתקייב או)	
7. מתקשה לחכות במסלול לחזר	
8. קטע אחרים באמצע מנסה או ענה למי הם השאלה	
9. מתנחה מביק	

טבלה 2: קריטריונים אבחנותיים ראשוניים להפרעת קשב וריכוז לפי DSM-IV

## טיפול

הטיפול בהפרעת קשב וריכוז במבוגרים אינו שונה עקרונית מהטיפול בילדים. הטיפול התרופתי מבוסס על תכשירים המגבירים את פעילותה של המערכת הדופמינרגית והנוראדרגית במוח והוכח כמשפר את התסמינים הקשורים לקשב ולהיפראקטיביות (18). עם זאת הטיפול התרופתי לעיתים אינו מספיק במטופלים שלאורך השנים סיגלו לעצמם דפוסי התנהגות המקשים על התארגנות, תכנון ובחירת עדיפויות ולכן הטיפול המומלץ בהפרעת קשב וריכוז הינו שילוב של טיפול תרופתי והתנהגותי.

### הטיפול התרופתי

הטיפול בתכשירים מעוררים (Stimulants) הוא טיפול הבחירה ב-ADHD ויעיל בכ-80% מהמבוגרים בהביאו לשיפור ברוב תחומי חייו של הלוקה בהפרעת

הקשב (19, 20). מתילפנידט נמצא בשימוש הנרחב ביותר בקרב הלוקים ב-ADHD ומשווק בארץ בצורת תכשיר בעל שחרור מהיר שמשך פעולתו

4-3 שעות (ריטלין) ובעל שחרור איטי עם טווח פעולה ארוך יותר, 8-10 שעות (Ritalin SR ;Ritalin LA) ו-12 שעות (Concerta). יש צורך לנסות ו"לתפור" את הטיפול למטופל לפי תגובתו בחייו היומיומיים.

לאחרונה מתפרסמים מחקרים המעידים על הצורך במינון גבוה יותר למבוגרים מכפי שהיה מקובל בעבר (21) אך ההמלצה היא להתחיל במינון קטן ולהעלות בהדרגה עד לקבלת התגובה המיטבית עם מיעוט מרבי של תופעות לוואי. תופעות בלתי רצויות שכיחות הן כאבי ראש, חוסר תיאבון,

אי-נוחות בטנית ואינסומניה וניתנות לצמצום על ידי התאמת מינון התרופה, החלפתה בתרופה אחרת או שינוי זמן הנטילה. מומלץ לאכול ולשתות טרום נטילת התרופה ולא לטול אותה בשעות המאוחרות של היום על מנת שלא תפגום בשינה. ישנם מקרים שבהם קיימת עלייה בלחץ הדם והדופק אולם לאלו בדרך כלל אין משמעות קלינית ואינם דורשים טיפול מיוחד אלא מעקב בלבד (22).

נושא ההתמכרות למטילפנידט על סוגיו הוכח כלא נכון. מספר מחקרים הוכיחו כי מתן טיפול במעוררים מפחית את הצורך ב-Self Medication וכך מפחית את השימוש באלכוהול ובסמים במתבגרים ובמבוגרים שללא טיפול קיים אצלם סיכוי גבוה להתמכרויות מסוגים שונים (23). הריטלין לרוב אינו גורם לפגיעה בתפקודי הכבד או משנה את תמונת הדם ובדרך כלל אינו גורם לטיקים או מחמיר אותם. במידה שמופיעים שינויים במצב הרוח מומלץ לנסות תכשיר אחר או להפסיק את הטיפול לגמרי במקרים נדירים.

מבין המעוררים שהינם תערובת של מלחי אמפטמינים ואינם משווקים בישראל על אף שבארה"ב נעשה בהם שימוש נרחב, נמצא תכשיר בשם Adderall שעלה לכותרות בשנה האחרונה עקב חשד למקרי מוות פתאומי בילדים שנטלו אותו. לאחר בירור מקיף שערך ארגון התרופות והמזון האמריקני לא נמצא קשר ישיר בין נטילת התרופה למקרי המוות ולכן לא הומלץ על הפסקת השימוש בתכשיר זה.

ב-20% מהמטופלים שבהם לא מושגת תגובה מספקת לטיפול במעוררים או שאלו גרמו לתופעות לוואי בלתי נסבלות, יש מקום לנסות טיפול בתכשירים נוגדי דיכאון השייכים לתכשירים המעכבים באופן סלקטיבי את הקליטה מחדש של

נוראפינפרין (Strattera, Edronax) ושל סרוטונין (Venlafaxine) או בתכשירים נוגדי דיכאון תלת-טבעתיים (Desipramin, Nortilin, Imipramin). המקובל ביותר מבין אלו כקו שני לאחר השימוש במעוררים הינו Strattera (Atomoxetine) אך במבוגרים גורם לתופעות לוואי במערכת העיכול, לאצירת שתן ולעיתים להפרעה בתפקוד המיני המגבילות את השימוש בו.

### הטיפול הפסיכולוגי-התנהגותי

הטיפול הפסיכולוגי התנהגותי הינו טיפול תומך ואינו מהווה תחליף לזה התרופתי (24). במבוגר הטיפול הפרטני עדיף על הקבוצתי הנהוג יותר בילדים. הטיפול הפסיכולוגי מתאפיין בעיקר בניסיון לחזק את המטופל ולגרום לו להבין כי "הפרעתו" קיימים גם יתרונות ולא רק חסרונות, כפי שחשב עד שאובחן וכפי שסברו סובביו, דבר שגרם לו לפתח מנגנוני הגנה לאורך השנים. הטיפול ההתנהגותי המקובל כיום הוא אימון (Coaching) שמטרתו קביעת מטרות המטופל תוך התייחסות לרצונותיו ולצרכיו, כפי שמביעים או חש אותם, אך גם מתוך התייחסות למאפייני ההפרעה שמשפיעים על יכולתו לקבל החלטות יעילות כגון קושי להתמודד עם נושאים הקשורים ב"בחירה וויתור", ב"עצמות וקצוות", במצבי תסכול, בניהול קונפליקטים ובמצבי משבר, בשימוש מאוזן במשאבים שונים, בהתנהלות בזמן, באימפולסיביות וכו'. האימון עוזר למטופל בבנייה ובפיתוח טכניקות ואסטרטגיות יעילות המותאמות לו, בהקניית כלים להעלאת המודעות העצמית לצורך ויסות וניהול עצמי ויצירת תבניות או הרגלים חדשים יחד עם הכחדת תבניות והרגלים מזיקים.

### סיכום

ADHD היא תסמונת נוירופסיכיאטרית. תסמיני ההפרעה הגורמים לשיבוש במהלך חיי המבוגר וסובביו בתחומי חיים חשובים כמו לימודים, עבודה, חברה וזוגיות, ניתנים לשיפור על ידי העלאת המודעות, אבחון וטיפול מתאימים. הטיפול המקובל כיום ב-ADHD הינו טיפול תרופתי ופסיכולוגי-התנהגותי משולב.

### References

1. Feifel D. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Postgrad Med* 1996;100:207-218
2. Biederman J, Faraone SV, Mick E, et al. High risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: A pilot study. *Am J Psychiatry* 1995;152:431-435
3. Weizman R, Weizman A, Weizman R. Application of basic neuroscience to child psychiatry, Plenum publishing corporation, New York, 1990:231-239
4. Bobb AJ, Castellanos FX, Addington AM, et al. Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004, *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;132:109-125
5. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997;121:65-94
6. Zametkin AJ, Liotta W. The neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:17-23
7. Shetty T, Chase TN. Central monoamines and hyperkinase of childhood. *Neurology* 1976;26:1000-1006
8. Shaywitz BA, Klopper JH, Yager RD, et al. Paradoxical response to amphetamine in developing rats treated with 6-hydroxydopamine. *Nature* 1976;261(5556):153-155
9. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, et al. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol* 47:919-926
10. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, et al. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997;48:589-601
11. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* 1998;50:1087-1093
12. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch neurol* 1989;43:399-346
13. Kim BN, Lee JS, Shin MS, et al. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:219-225
14. Lee JS, Kim BN, Kang E, et al. Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison before and after methylphenidate treatment. *Hum Brain Mapp* 2005;24:157-164
15. Krause KH, Dresel SH, Krause J, et al. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of Methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett* 2000;285:107-110
16. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, et al. Selective effects of Methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14494-14499

- Biedermann J, et al. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:564-577 .17
- Brewis A. Social and Biological Measures of hyperactivity and inattention: are they describing similar underlying constructs of child behavior. *Soc Biol* 2002;49:99-115 .18
- Wilens TE, Biederman J. The stimulants. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15:191-222 .19
- Wilens TE, Spencer TJ. The stimulants revisited. *Child Adolesc Psychiatric Clin North Am* 2000;9:573-603 .20
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. A large, double blind randomized clinical trial of Methylphenidate in the treatment of adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:456-463 .21
- Prabhuswamy M, Srinath S, Girmaji S, et al. Methylphenidate and Hypertension. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:805-806 .22
- Biederman J, Wilens T, Mick E, et al. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999;104:e20 .23
- MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch General Psych* 1999;56:1073-1086 .24