

برین بریکس

Nature knows the best



Brain
Brix

تهیه شده در

دپارتمان علمی شرکت دایاژن فارمد



 GreenNature

دایژن فارم

DAYAGEN
PHARMED



برگرفته از طبیعت، برای
سلامت اعصاب و روان



فهرست

پیشگفتار	۱۵
سفری حماسی در تاریخ عصب‌شناسی و روان‌شناسی: کوشش‌های عظیم برای تسکین	
آلام بشری	۱۷
مقدمه: در جست‌وجوی رازهای ذهن و مغز	۱۷
آغازهای باستانی: جرقه‌های اولیه در تاریکی	۱۸
رنسانس: احیای دانش و جرقه‌های	۱۹
قرن نوزدهم: طلوع علوم تجربی	۲۰
قرن بیستم: هم‌افزایی و نوآوری	۲۰
اواخر قرن بیستم تا امروز: انقلاب فناوری و امیدهای نو	۲۱
نتیجه‌گیری: میراثی برای آینده	۲۳
ارتباط متقابل بین نورولوژی و روانپزشکی	۲۳
جمع‌بندی	۲۶
سیستم عصبی مرکزی و محیطی	۲۷
سیستم عصبی مرکزی (CNS)	۲۸
مغز	۲۸
ساقه مغز	۳۲
مخچه	۳۲

۳۳ نخاع
۳۳ سیستم عصبی محیطی (PNS)
۳۶ تعامل CNS و PNS در شرایط پاتولوژیک
۳۷ منابع
۳۹ انتقال‌دهنده‌های عصبی و تأثیر آنها بر سلامت روان
۳۹ انتقال‌دهنده‌های عصبی اصلی و عملکردهای آنها
۳۹ مونوآمین‌ها
۴۰ آمینو اسیدها
۴۱ نوروپپتیدها
۴۱ درمان‌های مبتنی بر انتقال‌دهنده عصبی در سلامت روان
۴۳ منابع
۴۴ اختلال اضطراب فراگیر (GAD) و اختلال پانیک (PD)
۴۴ اپیدمیولوژی GAD و PD
۴۵ روندها و پیش‌بینی‌ها
۴۵ تظاهرات بالینی GAD و PD
۴۶ تشخیص GAD و PD
۴۷ ارزیابی بالینی GAD و PD
۴۷ ابزارهای تشخیصی استانداردشده
۴۷ تغییرات ساختاری و عملکردی مغز در GAD و PD
۴۸ درمان GAD و PD
۴۸ درمان‌های دارویی GAD و PD
۵۲ درمان‌های غیردارویی GAD و PD

۵۴	مروری بر آخرین دستورالعمل‌ها برای مدیریت PD و GAD
۵۴	توصیه‌های درمانی APA
۵۴	دستورالعمل‌های WHO
۵۵	دستورالعمل‌های ایران
۵۵	منابع
۶۱	افسردگی و اختلالات خلقی
۶۱	اپیدمیولوژی افسردگی
۶۲	روندها و عوامل خطر افسردگی
۶۳	مبانی عصب‌شناختی افسردگی
۶۳	اختلال در تنظیم انتقال‌دهنده‌های عصبی
۶۴	اختلال در محور هیپوتالاموس هیپوفیز آدرنال (HPA)
۶۴	نقش التهاب عصبی و سیستم ایمنی
۶۴	تغییرات ساختاری و عملکردی مغز
۶۵	نقش نوروزن و انعطاف‌پذیری سیناپسی
۶۵	نقش سروتونین در افسردگی
۶۵	نقش نوراپی‌نفرین در افسردگی
۶۶	نقش دوپامین در افسردگی
۶۶	تعاملات مونوآمین‌ها در افسردگی
۶۶	درمان افسردگی
۶۶	درمان‌های دارویی افسردگی
۶۸	مداخلات روان‌درمانی
۶۸	درمان‌های نوین

۷۰	معیارهای تشخیصی برای افسردگی و سایر اختلالات خلقی
۷۰	طبقه‌بندی DSM-5-TR
۷۰	دستورالعمل‌های انجمن روانشناسی ایران (IPA)
۷۱	دستورالعمل‌های درمانی برای افسردگی
۷۱	درمان دارویی
۷۱	توصیه‌های روان‌درمانی
۷۲	ملاحظات ویژه درمان افسردگی در جمعیت‌های خاص
۷۲	درمان‌های نوین در راهنماهای بالینی
۷۲	منابع
۷۶	اختلال استرس پس از سانحه (PTSD)
۷۶	اپیدمیولوژی PTSD
۷۷	عوامل خطر PTSD
۷۷	ملاحظات فرهنگی و اجتماعی
۷۸	نوروفیزیولوژی PTSD
۷۸	نوروفیزیولوژی پردازش تروما
۸۰	سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی
۸۰	مداخلات روان‌درمانی و دارویی PTSD
۸۱	مداخلات روان‌درمانی
۸۲	مداخلات دارویی
۸۴	درمان‌های یکپارچه و نوظهور
۸۵	مروری بر آخرین دستورالعمل‌های تشخیص و درمان PTSD
۸۵	تشخیص و ارزیابی PTSD

۸۵ روان‌درمانی
۸۶ درمان دارویی
۸۶ درمان‌های نوین
۸۷ منابع
۸۹ اختلال وسواسی جبری (OCD)
۸۹ اپیدمیولوژی جهانی OCD، شیوع و الگوهای سنی جنسیتی
۹۰ هم‌ابتلائی و عوامل خطر
۹۰ اپیدمیولوژی OCD در ایران
۹۱ تأثیرات فرهنگی و نشانه‌شناسی
۹۱ اختلال وسواسی جبری (OCD): مدارهای عصبی درگیر
۹۳ اتصال عملکردی و اختلال در تنظیم شبکه
۹۴ یافته‌های تصویربرداری عصبی
۹۴ تصویربرداری ساختاری
۹۴ تصویربرداری عملکردی
۹۵ عوامل ژنتیکی و محیطی OCD
۹۵ عوامل ژنتیکی
۹۶ عوامل محیطی
۹۷ تعاملات ژن و محیط
۹۸ مدیریت و درمان OCD
۹۸ درمان شناختی رفتاری (CBT)
۹۹ مدیریت دارویی OCD
۱۰۱ مروری بر آخرین دستورالعمل‌های بالینی در مدیریت و ارزیابی OCD

۱۰۱	دستورالعمل‌های NICE
۱۰۳	بینش‌های سلامت روان در ایران
۱۰۴	منابع
۱۱۰	اختلال کمبود توجه/بیش‌فعالی (ADHD)
۱۱۰	اپیدمیولوژی و شیوع
۱۱۱	عوامل مؤثر بر برآوردهای شیوع ADHD
۱۱۲	شبکه‌های عصبی درگیر در ADHD
۱۱۴	یافته‌های تصویربرداری عصبی
۱۱۵	مدل‌های محاسباتی و رویکردهای یادگیری ماشین
۱۱۵	عوامل خطر ADHD
۱۱۵	عوامل خطر ژنتیکی
۱۱۶	تعاملات ژن و محیط
۱۱۶	عوامل خطر محیطی
۱۱۷	معیارهای تشخیصی و تشخیص افتراقی ADHD
۱۱۸	معیارهای تشخیصی ADHD
۱۱۹	تشخیص افتراقی ADHD
۱۲۱	سیر تغییرات بروز ADHD از کودکی تا بزرگسالی
۱۲۱	ADHD در دوران کودکی
۱۲۱	ADHD در نوجوانی
۱۲۲	ADHD در بزرگسالی
۱۲۲	ملاحظات رشدی - عصبی
۱۲۳	عوامل محیطی

۱۲۳	شرایط همزمان و رویکردهای انطباقی در کودکان در مقابل بزرگسالان
۱۲۴	شرایط همزمان در کودکی
۱۲۴	شرایط همزمان در بزرگسالی
۱۲۵	رویکردهای متناسب با سن برای بیماران مبتلا به ADHD
۱۲۶	درمان دارویی ADHD
۱۲۷	داروهای محرک
۱۲۸	داروهای غیرمحرک
۱۲۹	اثربخشی مقایسه‌ای و ملاحظات
۱۲۹	درمان‌های شناختی و رفتاری ADHD
۱۲۹	درمان شناختی رفتاری (CBT) برای ADHD
۱۳۰	درمان‌های رفتاری برای ADHD
۱۳۰	آموزش والدین
۱۳۱	مداخلات کلاسی
۱۳۱	رویکردهای درمانی ترکیبی
۱۳۲	اصلاح سبک زندگی و نوروفیدبک در مدیریت ADHD
۱۳۴	مروری بر جدیدترین راهنماهای بالینی در مدیریت ADHD
۱۳۴	دستورالعمل‌های DSM-۵ برای درمان ADHD
۱۳۵	دستورالعمل‌های آکادمی اطفال آمریکا (AAP) و NICE
۱۳۶	دستورالعمل‌های NICE (۲۰۱۸)
۱۳۶	توصیه‌های وزارت بهداشت ایران (۱۳۹۸)
۱۳۷	منابع
۱۴۷	بیماری‌های نورودژنراتیو

۱۴۷ مکانیسم‌های پاتولوژیک در بیماری‌های نورودژنراتیو
۱۴۷ تاخوردگی نادرست و تجمع پروتئین
۱۴۸ اختلال در مسیرهای تخریب پروتئین
۱۴۹ اختلال عملکرد میتوکندریایی و استرس اکسیداتیو
۱۴۹ التهاب عصبی
۱۴۹ سمیت تحریکی
۱۵۰ اختلال در انتقال آکسونی
۱۵۰ عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی
۱۵۰ نقش التهاب عصبی و محور روده مغز
۱۵۱ محور روده مغز: مروری کلی
۱۵۱ تأثیر میکروبیوم بر التهاب عصبی
۱۵۲ مداخلات درمانی
۱۵۳ منابع
۱۵۷ اپیدمیولوژی بیماری آلزایمر
۱۵۷ شیوع جهانی آلزایمر
۱۵۸ شیوع آلزایمر در ایران
۱۵۹ پاتوژنز بیماری آلزایمر
۱۶۰ پلاک‌های آمیلوئید بتا
۱۶۰ گره‌خوردگی‌های تاو
۱۶۱ ارتباط متقابل بین پلاک‌های آمیلوئید و گره‌خوردگی‌های تاو
۱۶۲ تعاملات مولکولی
۱۶۲ استعداد ژنتیکی و عوامل خطر در بیماری آلزایمر

۱۶۲	عوامل ژنتیکی بیماری آلزایمر
۱۶۵	عوامل خطر غیرژنتیکی بیماری آلزایمر
۱۶۶	تعامل ژنتیک و محیط در پاتوژنز بیماری آلزایمر
۱۶۷	رویکردهای درمانی بیماری آلزایمر
۱۶۸	رویکرد درمانی کنونی
۱۶۹	رویکردهای درمانی نوین
۱۷۰	مداخلات سبک زندگی و غیردارویی
۱۷۰	چالش‌ها و جهت‌گیری‌های آینده
۱۷۰	مروری بر آخرین راهنماهای بالینی بیماری آلزایمر
۱۷۱	دستورالعمل‌های آکادمی نورولوژی آمریکا (AAN)
۱۷۲	منابع
۱۷۶	اپیدمیولوژی بیماری پارکینسون
۱۷۶	شیوع و بروز پارکینسون
۱۷۷	پاتوژنز بیماری پارکینسون
۱۷۸	آناتومی و عملکرد سیستم دوپامینرژیک
۱۷۹	پاتوفیزیولوژی تخریب نورون‌های دوپامینرژیک
۱۷۹	اختلال عملکرد میتوکندریایی
۱۸۱	تجمع پروتئین و اجسام لوی
۱۸۱	التهاب عصبی
۱۸۲	آسیب‌پذیری انتخابی نورون‌های دوپامینرژیک
۱۸۲	عوامل ژنتیکی و محیطی
۱۸۳	علائم بیماری پارکینسون

۱۸۳	علائم حرکتی
۱۸۴	علائم غیرحرکتی
۱۸۵	تأثیر بر کیفیت زندگی
۱۸۶	درمان بیماری پارکینسون
۱۸۶	درمانی دارویی
۱۸۸	درمان جراحی
۱۸۹	مروری بر آخرین راهنماهای بالینی بیماری پارکینسون
۱۹۰	دستورالعمل‌های انجمن بین‌المللی پارکینسون و اختلالات حرکتی
۱۹۱	منابع
۱۹۸	برین بریکس و اختلالات عصبی و روان‌پزشکی
۱۹۹	کاربرد عصاره آشواگاندا در اختلالات عصبی و روان‌پزشکی
۲۰۰	ترکیب فیتوشیمیایی
۲۰۱	مکانیسم‌های عملکرد در محافظت عصبی
۲۰۲	تقویت عملکرد شناختی
۲۰۳	تنظیم استرس و خواص آداپتوژنیک
۲۰۳	شواهد بالینی آشواگاندا در اختلالات روان‌شناختی
۲۰۵	شواهد بالینی آشواگاندا در بیماری‌های نورودژنراتیو
۲۰۷	تداخلات دارویی و موارد منع مصرف
۲۰۷	ایمنی و تحمل‌پذیری
۲۰۸	جهت‌گیری‌های آینده
۲۰۸	نتیجه‌گیری
۲۰۹	منابع

۲۱۵	منیزیم: التهاب عصبی، محافظت عصبی و اختلالات مرتبط با استرس
۲۱۵	التهاب عصبی
۲۱۶	محافظت عصبی
۲۱۷	اختلالات مرتبط با استرس
۲۱۸	نکات بالینی
۲۱۹	شواهد بالینی مکمل منیزیم در اختلالات اضطرابی
۲۲۳	منابع
۲۲۷	نقش ویتامین B۶ در ADHD، افسردگی و بیماری‌های نورودژنراتیو
۲۲۷	نقش ویتامین B۶ در تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی
۲۲۸	مزایای بالقوه ویتامین B۶ در ADHD
۲۲۸	نقش ویتامین B۶ در افسردگی
۲۲۹	اثرات محافظت‌کننده عصبی ویتامین B۶ در بیماری‌های نورودژنراتیو
۲۲۹	ملاحظات بالینی و جهت‌گیری‌های آینده
۲۳۰	منابع
۲۳۲	مروری بر مکمل‌های غذایی و وضعیت نظارتی آنها
۲۳۴	نقش اداره کالاهای درمانی (TGA) استرالیا در تضمین کیفیت و ایمنی داروها
۲۳۴	ارزیابی کیفیت
۲۳۶	ارزیابی ایمنی (بی‌خطری)
۲۳۷	فرایند جامع ارزیابی و صدور مجوز تولید و عرضه دارو
۲۳۷	همکاری بین‌المللی برای ایمنی و کیفیت
۲۳۹	گرین نیچر: طبیعت در خدمت سلامتی

روانپزشکی و نورولوژی، دورشته از علوم پزشکی هستند که در تقاطع پیچیده‌ترین و مرموزترین ساختار بدن انسان، یعنی مغز، قرار دارند. بیماری‌های روانپزشکی مانند افسردگی، اضطراب، اسکیزوفرنی و اختلال کمبود توجه/بیش‌فعالی^۱ (ADHD) و بیماری‌های نورودژنراتیو از جمله آلزایمر، پارکینسون و اسکروز جانبی آمیوتروفیک^۲ (ALS) از شایع‌ترین و چالش‌برانگیزترین اختلالات عصر حاضر به‌شمار می‌روند. این بیماری‌ها نه‌تنها بار عظیمی بر سلامت جسمی و روانی افراد تحمیل می‌کنند، بلکه تأثیرات عمیقی بر کیفیت زندگی، روابط اجتماعی و اقتصاد جوامع دارند. با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در علوم اعصاب طی دهه‌های اخیر، هنوز بسیاری از این بیماری‌ها فاقد درمان‌های قطعی یا روش‌های مؤثر برای توقف پیشرفتشان هستند. این واقعیت، ضرورت پژوهش‌های نوین و جست‌وجوی رویکردهای درمانی جدید را بیش از پیش آشکار می‌سازد.

این کتاب با هدف ارائه دیدگاهی جامع و به‌روز به آخرین دستاوردها و یافته‌ها در زمینه تشخیص و درمان بیماری‌های شایع روانپزشکی و نورودژنراتیو تدوین شده است. ما در این اثر به بررسی روش‌های درمانی

-
1. Attention-deficit/hyperactivity disorder
 2. Amyotrophic lateral sclerosis



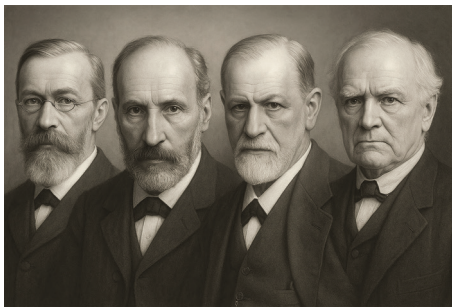
نوظهور، از جمله درمان‌های دارویی پیشرفته، مداخلات مبتنی بر فناوری مانند تحریک مغزی و رویکردهای مبتنی بر زیست‌شناسی مولکولی پرداخته‌ایم. همچنین، با توجه به محدودیت‌های درمان‌های رایج، مانند عوارض جانبی و پاسخ‌دهی ناکافی در برخی بیماران، به نقش فزاینده درمان‌های مکمل و جایگزین، به‌ویژه استفاده از گیاهان دارویی و ترکیبات طبیعی، توجه ویژه‌ای نشان داده‌ایم. این رویکردها که ریشه در سنت‌های پزشکی دیرینه دارند و با تحقیقات علمی مدرن پشتیبانی می‌شوند، امیدی تازه برای بهبود پیامدهای درمانی ارائه می‌دهند.

در این راستا، بخش ویژه‌ای از کتاب به بررسی داروی **برین بریکس (Brain Brix)** اختصاص یافته است، ترکیبی که به‌عنوان یک مکمل نوآورانه در حوزه سلامت مغز مطرح شده است. ما اثربخشی و ایمنی این دارو را با تکیه بر شواهد موجود و مطالعات بالینی تحلیل کرده‌ایم تا جایگاه آن را در مدیریت بیماری‌های روانپزشکی و نورودژنراتیو روشن سازیم. هدف ما این است که خوانندگان، از جمله متخصصان نورولوژی، روانپزشکان، روان‌شناسان عصبی و پژوهشگران، با دیدگاهی چندوجهی و مبتنی بر شواهد به ابزارها و گزینه‌های درمانی مجهز شوند که بتوانند در عمل بالینی و تحقیقات آینده به‌کار گیرند. این کتاب نه‌تنها مروری بر وضعیت کنونی دانش در این حوزه‌هاست، بلکه دعوتی است به تأمل و کاوش بیشتر در مسیر یافتن راه‌حلهایی مؤثرتر و انسانی‌تر برای چالش‌هایی که مغز و روان انسان با آن‌ها روبه‌روست. امیدواریم این اثر گامی در جهت ارتقای سلامت و بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به بیماری‌های اعصاب و روان باشد.

سفری حماسی در تاریخ عصب‌شناسی و روان‌شناسی: کوشش‌های عظیم برای تسکین آلام بشری

مقدمه: در جست‌وجوی رازهای ذهن و مغز

داستان عصب‌شناسی^۱ و روان‌شناسی^۲ روایتی است پرشور از تلاش بی‌وقفه بشر برای گشودن اسرار ذهن و مغز، سفری که از تأملات فلسفی باستان تا قله‌های علم تجربی امروزی امتداد یافته است. این دو رشته که در پی کاهش رنج بیماران مبتلا به بیماری‌های روان‌شناختی^۳ و بیماری‌های نورودژنراتیو^۴ مانند آلزایمر و پارکینسون هستند، با شجاعت پیشگامانی شکل گرفته‌اند که در تاریکی نادانی، مشعل دانش را برافروختند.



شکل ۱

- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| 1. Neurology | 2. Psychology |
| 3. Psychological Disorders | 4. Neurodegenerative Diseases |



شکل ۱. چهار چهره‌ی ماندگار در تاریخ روان‌پزشکی و عصب‌شناسی: میراثی جاودان در شناخت مغز و ذهن. زیگموند فروید: بنیان‌گذار روان‌کاوی و نظریه ذهن ناخودآگاه. کارل ورنیکه: از پایه‌گذاران نظریه عملکرد موضعی مغز در تولید و درک زبان. سانتیاگو رامون کاهال: کاشف ساختار سلولی نورون و دریافت‌کننده نوبل فیزیولوژی. هانس برگر: مبتکر EEG و بنیان‌گذار ثبت امواج مغزی.

🩸 آغاز: جرقه‌های اولیه در تاریکی

این سفر شگفت‌انگیز در مصر باستان، در قرن هفدهم پیش از میلاد، با پاپیروس جراحی ادوین اسمیت^۱ آغاز می‌شود. این سند کهن، با توصیف دقیق علائم، تشخیص و پیش‌آگهی ترومای سر^۲، ضربان‌های مغز را به حرکت‌گذار مس در هنگام ذوب تشبیه کرد و نشان داد که حتی در آن دوران، بشر به ویژگی‌های فیزیکی مغز توجه داشت.

در قرن پنجم پیش از میلاد، آلکمایون اهل کروتون^۳ با شجاعتی علمی، علیه باورهای رایج زمانه ایستاد و اعلام کرد که مغز و نه قلب، مرکز هوش و حس است. او با کالبدشکافی عصب بینایی، پیوند مغز با ادراک را نشان داد، گامی جسورانه که پایه‌های عصب‌شناسی را بنیان نهاد. اما ارسطو در قرن چهارم پیش از میلاد، با تأکید بر قلب به‌عنوان مرکز عقل و مغز به‌عنوان خنک‌کننده خون، مناظره‌ای فلسفی را زنده کرد که قرن‌ها ادامه یافت.

دوره هلنیستی^۴ شاهد پیشرفت‌های خیره‌کننده‌ای بود. هرופیلوس^۵ و اراسیستراتوس^۶ با کالبدشکافی‌های جسورانه بدن انسان، ساختارهایی مانند

1. Edwin Smith Surgical Papyrus
3. Alcmaeon of Croton
5. Herophilus

2. Head Trauma
4. Hellenistic period
6. Erasistratus

مخ، مخچه و بطن‌ها را شناسایی کردند، گویی نقشه‌ای اولیه از قلمرو مغز ترسیم می‌کردند. گالن^۱ در امپراتوری روم، با نظریه «ارواح حیوانی» که از بطن‌ها عبور می‌کنند، عملکرد مغز را توضیح داد و با کشف نقش اعصاب نخاعی در کنترل حرکات عضلانی، ستونی دیگر برای عصب‌شناسی آینده بنا نهاد. در قرن دهم و یازدهم، ابن سینا که به‌حق پدر پزشکی مدرن لقب گرفته، در کتاب ارزشمند خود، قانون در پزشکی، دانشی جامع از شکستگی‌های جمجمه، درمان‌های جراحی و شرایط روان‌شناختی مانند بی‌خوابی، شیدایی^۲ و توهم^۳ ارائه کرد. او با پیوند پزشکی و روان‌شناسی، راه را برای درک یکپارچه بیماری‌های مغز و ذهن هموار کرد، میراثی که تا امروز طنین‌انداز است.

🔪 رنسانس: احیای دانش و جرقه‌های

رنسانس در قرن شانزدهم، چون طلوعی دوباره، دانش را از بندهای قرون وسطی رها کرد. آندریاس وزالیوس^۴، با کالبدشکافی‌های بی‌مانند، توصیفات دقیقی از مغز و سیستم عصبی ارائه داد. او ساختارهایی مانند پوتامن^۵ و جسم بینه‌ای^۶ را شناسایی کرد، گویی پرده از اسرار پنهان مغز برمی‌داشت تا پزشکان آینده بتوانند بیماری‌هایی چون آلزایمر را بهتر درک کنند.

در قرن هفدهم، رنه دکارت^۷ با نظریه دوگانگی^۸، ذهن و بدن را در غده بینه‌آل به هم پیوند داد و با بررسی مایع مغزی نخاعی، بنیان‌های فیزیولوژیکی ذهن را کاوش کرد. این ایده، هرچند بحث‌برانگیز بود، الهام‌بخش نظریه‌های روان‌شناختی بعدی شد. توماس ویلیس با شرح دقیق ساقه مغز، مخچه، بطن‌ها و نیم‌کره‌های مغزی، پلی میان آناتومی و رفتار ایجاد کرد و درمان‌های عصب‌شناختی را ممکن ساخت.

1. Galen

2. Mania

3. Hallucinations

4. Andreas Vesalius

5. Putamen

6. Corpus Callosum

7. René Descartes

8. Dualism



🔪 قرن نوزدهم: طلوع علوم تجربی

قرن نوزدهم، موسم تولد عصب‌شناسی و روان‌شناسی به‌عنوان علمی تجربی بود. ویلهلم ووندت^۱ با تأسیس اولین آزمایشگاه روان‌شناسی تجربی در لایپزیگ در سال ۱۸۷۹، روان‌شناسی را از فلسفه جدا کرد. او با تمرکز بر درون‌نگری^۲ و تجربه آگاهانه^۳، ابزارهایی برای مطالعه ذهن فراهم آورد که امروز در ارزیابی بیماری‌های شناختی مانند دمانس کاربرد دارند.

در عصب‌شناسی، پل بروکا^۴ در سال ۱۸۶۱، با شناسایی ناحیه بروکا^۵ در لوب پیشانی چپ که مسئول تولید گفتار است، انقلابی به پا کرد. این کشف که از مطالعه بیماران با نقص زبانی به دست آمد، نقشه‌برداری مغز را تسریع کرد و راه را برای تشخیص دقیق‌تر بیماری‌های نورودژنراتیو هموار ساخت. کارل ورنیکه^۶ با شناسایی نواحی درک زبان^۷، ایده تخصص مغز را تقویت نمود، گامی که به درک ما از اختلالات شناختی کمک کرد.

اواخر این قرن، کامیلو گلژی^۸ با تکنیک رنگ‌آمیزی خود، ساختار نورون‌ها را نمایان کرد. سانتیاگو رامون کاهال^۹، با اثبات اینکه نورون‌ها واحدهای عملکردی مغز هستند، دکتربین نورون^{۱۰} را بنیان گذاشت. این کشف که جایزه نوبل ۱۹۰۶ را گلژی و کاهال به ارمغان آورد، اساس عصب‌شناسی مدرن شد و به ما آموخت که چگونه تخریب نورونی در بیماری‌هایی مانند پارکینسون رخ می‌دهد.

🔪 قرن بیستم: هم‌افزایی و نوآوری

قرن بیستم، عصری از هم‌افزایی روان‌شناسی و عصب‌شناسی بود. زیگموند

1. Wilhelm Wundt

3. Conscious Experience

5. Broca's Area

7. Language Comprehension

9. Santiago Ramón y Cajal

2. Introspection

4. Paul Broca

6. Carl Wernicke

8. Camillo Golgi

10. Neuron Doctrine

فروید با روان‌کاوی^۱ و معرفی ذهن ناخودآگاه^۲ در کتاب تفسیر خواب^۳ در سال ۱۹۰۰، درهای جدیدی به سوی درمان اختلالات روان‌شناختی گشود. نظریه‌های جنجالی او، به پزشکان کمک کرد تا جنبه‌های عاطفی بیماری‌های نورودژنراتیو را بهتر مدیریت کنند.

ایوان پاولوف^۴ با آزمایش‌های شرطی‌سازی کلاسیک^۵ در سال ۱۹۰۶، نشان داد که رفتارها قابل‌آموزش‌اند، ایده‌ای که امروز در مداخلات رفتاری برای بیماران مبتلا به دمانس کاربرد دارد. ژان پیاژه با قضاوت اخلاقی کودک^۶ در سال ۱۹۳۲، رشد شناختی^۷ را روشن کرد و ابزارهایی برای ارزیابی زوال شناختی فراهم آورد. آلفرد بینه^۸ با اولین آزمون هوش در سال ۱۹۰۵، پایه ارزیابی‌های بهره هوشی (آی‌کیو) را بنا نهاد که در تشخیص نقص‌های شناختی حیاتی است.

در عصب‌شناسی، هانس برگر^۹ در دهه ۱۹۲۰ الکتروانسفالوگرافی را معرفی کرد، ابزاری که فعالیت الکتریکی مغز را ثبت کرد و تشخیص صرع را متحول ساخت. ویلدر پنفیلد^{۱۰} در دهه ۱۹۵۰، با نقشه‌برداری مغز^{۱۱} در جراحی‌های صرع، ارتباط فعالیت شیمیایی مغز با پدیده‌های روان‌شناختی را مورد بررسی قرار داد، گامی که به مطالعه بیماری‌های نورودژنراتیو کمک کرد.

اواخر قرن بیستم تا امروز: انقلاب فناوری و امیدهای نو

ظهور تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی^{۱۲} در اواخر قرن بیستم، دریچه‌ای به سوی فعالیت مغز گشود. این فناوری، با نمایش تغییرات

-
- | | |
|--|------------------------------------|
| 1. Psychoanalysis | 2. Unconscious Mind |
| 3. The Interpretation of Dreams | 4. Ivan Pavlov |
| 5. Classical Conditioning | 6. The Moral Judgment of the Child |
| 7. Cognitive Development | 8. Alfred Binet |
| 9. Hans Berger | 10. Wilder G. Penfield |
| 11. Brain Mapping | |
| 12. fMRI - Functional Magnetic Resonance Imaging | |



هیپوکامپ در آلزایمر، تشخیص و درمان را دقیق‌تر کرد. رفتارگرایی^۱ جان بی. واتسون^۲ و بی‌اف. اسکینر^۳ و روان‌شناسی انسان‌گرایانه کارل راجرز^۴ و آبراهام مازلو، رویکردهای درمانی را برای علائم روان‌شناختی در بیماری‌های نورودژنراتیو غنی کرد.

از سال ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۵، عصب‌شناسی و روان‌شناسی با شتابی بی‌سابقه پیشرفت کردند. نوروپلاستیسیته، توانایی مغز برای بازسازی ارتباطات عصبی، با برنامه‌هایی مانند لوموسیتی^۵ حافظه و توجه را تقویت کرد. ام‌آرآی‌های میدان فوق بالا^۶ مانند ایزولت ۱۱.۷ تسلا^۷ در سال ۲۰۲۴، با وضوح بی‌نظیر، تشخیص بیماری‌ها را بهبود بخشید. مدل‌های دیجیتالی مغز، مانند بیمار مجازی صرع^۸ پیشرفت بیماری را پیش‌بینی کردند و هوش مصنوعی در نورورادیولوژی^۹، مانند چت‌بات گروک^{۱۰}، تحلیل تصاویر را تسریع کرد.

ژن‌درمانی^{۱۱}، با تأیید اولین درمان مبتنی بر کریسپر^{۱۲} برای یک بیماری نادر در سال ۲۰۲۳، امیدی برای دستیابی به درمان قطعی آلزایمر و پارکینسون شد. درک عمیق‌تر پاتوفیزیولوژی، از التهاب عصبی^{۱۳} تا اختلال عملکرد میتوکندری^{۱۴}، اهداف درمانی جدیدی را نمایان کرد.

درمان‌های بازسازی عصبی^{۱۵}، مانند درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی^{۱۶} راه‌های نوینی برای بازسازی نورونی گشودند. در روان‌شناسی، تله‌تراپی^{۱۷} که تا سال ۲۰۲۳ توسط ۶۷ درصد روان‌شناسان پذیرفته شد، سلامت روان را در

1. Behaviorism

3. B.F. Skinner

5. Lumosity

7. T Iseult MRI 11.7

9. Neuroradiology

11. Gene Therapy

13. Neuroinflammation

15. Neurorestorative Therapies

17. Teletherapy

2. John B. Watson

4. Carl Rogers

6. Ultra-High Field MRIs

8. Virtual Epileptic Patient

10. Grok AI Chatbot

12. CRISPR Therapy

14. Mitochondrial Dysfunction

16. Stem Cell Therapy

دسترس‌تر کرد. اپلیکیشن‌های موبایلی و دستگاه‌های پوشیدنی^۱ با ردیابی ضربان قلب و کیفیت خواب، بیماران را توانمند ساختند. هوش مصنوعی و تحلیل‌های رفتاری با وجود چالش‌های حریم خصوصی، درمان‌ها را شخصی‌سازی کردند.

🔗 نتیجه‌گیری: میراثی برای آینده

این سفر، از پاپيروس‌های مصری تا هوش مصنوعی مدرن، گواهی است بر عظمت تلاش دانشمندان که برای کاهش رنج بشری جنگیدند. پیشگامانی چون ووندت، بروکا، کاخال و فروید، با فداکاری، راه را برای درمان بیماری‌ها روشن کردند. امروز، در تقاطع روان‌شناسی و عصب‌شناسی، ما نه تنها میراث آن‌ها را گرامی می‌داریم، بلکه با ابزارهای نوین، به سوی آینده‌ای می‌رویم که در آن رنج بیماران به حداقل برسد و امید به زندگی دوباره جان گیرد.

🔗 ارتباط متقابل بین نورولوژی و روانپزشکی

● مروری بر اختلالات نورولوژیک و روانپزشکی

اختلالات نورولوژیک و روانپزشکی از پیچیده‌ترین بیماری‌های پزشکی هستند که بار جهانی بیماری‌ها را به شدت افزایش می‌دهند. تمایز سنتی بین نورولوژی (ناهنجاری‌های ساختاری سیستم عصبی) و روانپزشکی (اختلالات عملکردی در تفکر، خلق‌و‌خو و رفتار) با پیشرفت علوم اعصاب کمرنگ شده است. تصویربرداری عصبی، ژنتیک و زیست‌شناسی مولکولی نشان‌دهنده همپوشانی قابل‌توجه این حوزه‌ها هستند. بیماری‌های نورولوژیک مانند صرع، مولتیپل اسکلروزیس و پارکینسون اغلب با علائم روانپزشکی همراهند و شرایط روانپزشکی نظیر اسکیزوفرنی و افسردگی دارای پایه‌های نوروبیولوژیک

1. Wearables



هستند. نوروسایکتری به عنوان رشته‌ای تخصصی بر این همگرایی تمرکز دارد و دیدگاه‌های جدیدی برای مطالعه پاتوفیزیولوژی مشترک ارائه می‌دهد.

● همگرایی نورولوژی و روانپزشکی

تقسیم‌بندی تاریخی بین نورولوژی و روانپزشکی با آشکار شدن ارتباطات سبب‌شناسی و آناتومیکی مشترک مورد تردید قرار گرفته است.

● مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک مشترک

پاتوژنز این اختلالات ریشه در اختلالات مولکولی و سلولی دارد. نورودژنراسیون، مانند از دست دادن سیناپس‌ها و التهاب عصبی، در آلزایمر و برخی زیرگروه‌های اسکیزوفرنی دیده می‌شود. اختلال در انتقال‌دهنده‌های عصبی نظیر دوپامین، سروتونین و گلوتامات در پارکینسون، اسکیزوفرنی، افسردگی و صرع نقش دارد. التهاب عصبی و فعال‌سازی میکروگلیا در افسردگی، مولتیپل اسکلروزیس و آلزایمر مشاهده شده است. مطالعات ژنتیکی نیز عوامل خطر مشترک را در اسکیزوفرنی، اختلال دوقطبی و صرع تأیید کرده‌اند.

● نورواناتومی عملکردی و اختلال در تنظیم شبکه

تصوربرداری عصبی نشان‌دهنده اختلال در شبکه‌های مغزی است. سیستم لیمبیک در افسردگی، اضطراب و آلزایمر دچار نقص می‌شود. مدار کورتیکو-استریاتو-تالامو-کورتیکال در پارکینسون و اختلال وسواس فکری عملی مختل است. شبکه حالت پیش‌فرض در اسکیزوفرنی، افسردگی و زوال عقل فعالیت غیرطبیعی دارد. این یافته‌ها حاکی از نقص در ارتباطات عصبی به‌جای آسیب موضعی‌اند.

● نقش عوامل روانی اجتماعی و محیطی

استرس مزمن و تجربیات ناخوشایند کودکی با افسردگی، اضطراب و

اختلالات عصبی عملکردی مرتبطند. عوامل سبک زندگی مانند رژیم غذایی ناسالم و کم‌تحرکی، خطر افسردگی، اسکیزوفرنی و بیماری‌های نورولوژیک را افزایش می‌دهند.

● طیف اختلالات عصبی روانی (نوروسایکتریک)

صرع با افسردگی و اضطراب، به‌ویژه در نوع لوب تمپورال، همراه است. مولتیپل اسکلروزیس با افسردگی و اختلال شناختی، پارکینسون با توهم و افسردگی، و آسیب تروماتیک مغزی با بی‌ثباتی خلقی و نقص اجرایی مرتبطند.

● رویکردهای نوین در اختلالات عصبی روانی

● پزشکی دقیق

ژنومیکس و تصویربرداری عصبی، درمان‌های شخصی‌سازی‌شده را ممکن ساخته‌اند. فارماکوژنومیک پاسخ به داروهای روانپزشکی را پیش‌بینی می‌کند و اسکن‌های PET تشخیص زودهنگام نورودژنراسیون را تسهیل می‌کنند.

● تکنیک‌های نورومدولاسیون

تحریک مغناطیسی ترانس‌کرانیال برای افسردگی تأیید شده و در صرع و اسکیزوفرنی بررسی می‌شود. تحریک عمقی مغز و تحریک عصب واگ در افسردگی مقاوم و صرع مؤثرند.

● محور روده مغز و التهاب عصبی

عدم تعادل میکروبیوم روده با افسردگی، اوتیسم و نورودژنراسیون مرتبط است و التهاب عصبی را تشدید می‌کند.



جمع‌بندی

پیشرفت‌های علوم اعصاب مرزهای سنتی بین نورولوژی و روانپزشکی را کمرنگ کرده است. اختلالات روانپزشکی ریشه‌های نوروبیولوژیک دارند و بیماری‌های نورولوژیک با علائم روان‌شناختی همراه‌اند. این دیدگاه یکپارچه بر لزوم رویکردی چندبعدی تأکید دارد که عوامل زیستی، روان‌شناختی و اجتماعی را در تشخیص و درمان ادغام می‌کند.

سیستم عصبی مرکزی و محیطی

سیستم عصبی انسان شبکه‌ای پیچیده و بسیار تخصصی است که وظیفه تنظیم و هماهنگی گستره وسیعی از عملکردهای بدن را بر عهده دارد؛ از حرکات ارادی و پاسخ‌های خودمختار گرفته تا فرآیندهای شناختی پیشرفته و تنظیم عاطفی. این سیستم به دو بخش اصلی تقسیم می‌شود: سیستم عصبی مرکزی (CNS)، شامل مغز و نخاع و سیستم عصبی محیطی (PNS) که شامل اعصاب محیطی و گانگلیون‌ها می‌شود. هر یک از این بخش‌ها نقش‌های متمایز، اما به هم پیوسته‌ای ایفا می‌کنند و درک دقیق ساختار و عملکرد آن‌ها برای تشخیص و مدیریت اختلالات نورولوژیک و روانپزشکی ضروری است.

CNS به‌عنوان هسته مرکزی پردازش عصبی عمل می‌کند و وظیفه یکپارچه‌سازی ورودی‌های حسی، هماهنگی پاسخ‌های حرکتی و تنظیم عملکردهای شناختی و عاطفی را بر عهده دارد. در مقابل، PNS به‌عنوان واسطه بین CNS و اندام‌های محیطی عمل کرده و انتقال سیگنال‌های حسی و حرکتی و تنظیم پاسخ‌های خودمختار حیاتی برای حفظ هموستاز را تسهیل می‌کند. این فصل به بررسی جامع ساختار، عملکرد و نقش‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک CNS و PNS می‌پردازد و ارتباطات آن‌ها را با شرایط بالینی مرتبط با حوزه‌های نورولوژی و نوروسایتری برجسته می‌کند.



سیستم عصبی مرکزی (CNS)

سیستم عصبی مرکزی، متشکل از مغز و نخاع، مرکز اصلی پردازش و کنترل عصبی در بدن است. مغز، به‌عنوان پیچیده‌ترین اندام بدن، ادراک حسی، هماهنگی حرکتی، شناخت، تنظیم عاطفی و عملکردهای خودمختار را مدیریت می‌کند، درحالی‌که نخاع نقش مجرای ارتباطی و پردازشگر رفلکس‌ها را ایفا می‌کند. در ادامه، اجزای کلیدی CNS و نقش آن‌ها در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک بررسی می‌شوند.

مغز

مغز از نظر ساختاری و عملکردی به نواحی متعددی تقسیم می‌شود که هر یک در جنبه‌های خاصی از پردازش عصبی تخصص دارند. این نواحی شامل قشر مغز، ساختارهای زیرقشری و ساقه مغز هستند که در زیر به تفصیل شرح داده می‌شوند (شکل ۲).

● قشر مغز

قشر مغز، لایه خارجی مغز، مسئول عملکردهای شناختی پیشرفته مانند استدلال، حافظه، زبان و کنترل حرکات ارادی است. این ساختار به چهار لوب اصلی تقسیم می‌شود که هر یک وظایف اختصاصی دارند. لوب پیشانی در عملکردهای اجرایی، تصمیم‌گیری، کنترل حرکتی ارادی و تنظیم رفتارهای اجتماعی نقش دارد. قشر پیش‌پیشانی^۱ به‌ویژه در برنامه‌ریزی، کنترل تکانه و تعاملات اجتماعی حیاتی است. قشر حرکتی اولیه^۲ و نواحی پیش‌حرکتی نیز حرکات دقیق و هدفمند را هماهنگ می‌کنند. اختلال در این

-
1. Prefrontal Cortex
 2. Primary Motor Cortex

ناحیه در بیماری‌هایی مانند پارکینسون و سکتة مغزی منجر به نقص‌های حرکتی و شناختی می‌شود.

لوب آهیانه‌ای اطلاعات حسی پیکری را یکپارچه کرده و آگاهی فضایی را تنظیم می‌کند. قشر حسی پیکری اولیه^۱ حس‌های لمس، فشار و دما را پردازش می‌کند، درحالی‌که قشر آهیانه‌ای خلفی در هماهنگی دیداری فضایی دخیل است. آسیب به این ناحیه می‌تواند به ادراک‌پریشی^۲ یا ناتوانی در تشخیص اشیاء منجر شود.

لوب گیجگاهی در پردازش شنوایی، درک زبان (منطقه ورنیکه)، تثبیت حافظه (هیپوکامپ) و تنظیم عاطفی (آمیگدال) نقش دارد. اختلال در هیپوکامپ با بیماری آلزایمر و در آمیگدال با اختلالات اضطرابی و خلقی مرتبط است. لوب پس‌سری مرکز اصلی پردازش بینایی است و تشخیص اشیاء، حرکت و درک عمق را مدیریت می‌کند. ضایعات در این ناحیه می‌توانند نابینایی قشری یا توهمات بینایی را به دنبال داشته باشند.

● ساختارهای زیر قشری

ساختارهای زیر قشری گروهی از ساختارهای عصبی متنوع در اعماق مغز هستند که در هماهنگی با یکدیگر نقش حیاتی در تنظیم عملکردهای حرکتی، شناختی، هیجانی و فیزیولوژیک ایفا می‌کنند. در ادامه، به معرفی و شرح اجمالی عملکرد هر یک از این ساختارها پرداخته می‌شود.

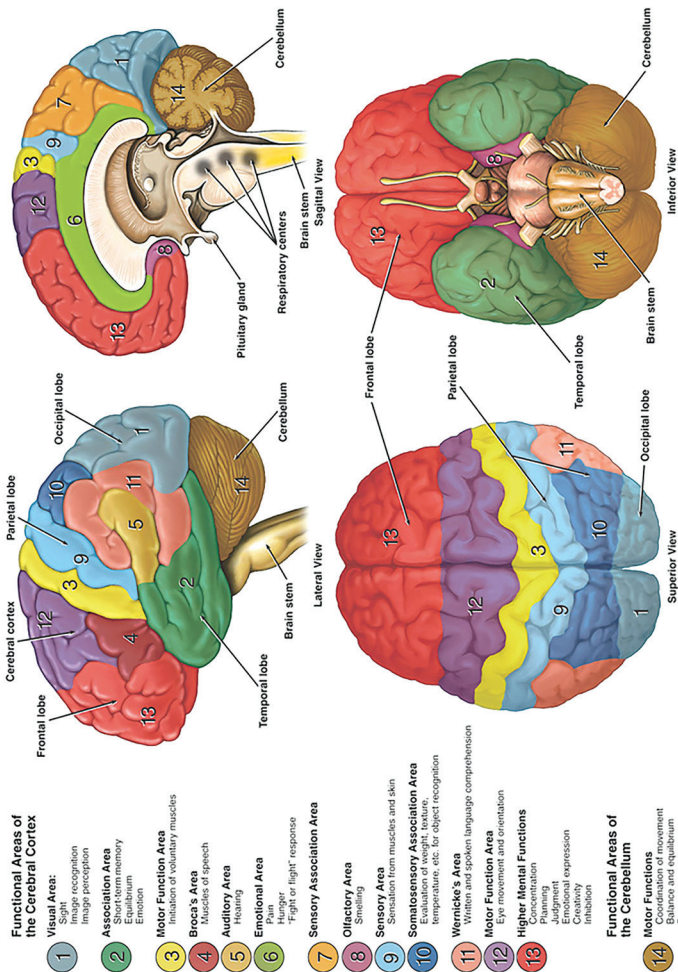
● **عقدہ‌های قاعدہ‌ای**^۳ شامل پنج جفت هسته دم‌دار، پوتامن، گلوبوس پالیدوس، هسته ساب‌تالاموس و توده سیاه هستند. این هسته‌ها

-
1. Primary Somatosensory Cortex
 2. Agnosia
 3. Basal Ganglia



در تنظیم دقیق حرکات ارادی، یادگیری روبه‌ای و پردازش شناختی دخیل‌اند. اختلال در این ساختارها در بیماری‌هایی مانند پارکینسون (ناشی از تخریب توده سیاه) و هانتینگتون (ناشی از انحطاط استریاتوم) دیده می‌شود.

- **تالاموس** ساختاری جفت و مرکزی است که به‌عنوان ایستگاه میانی برای اطلاعات حسی (به‌جز بویایی) و حرکتی عمل می‌کند و در تنظیم هوشیاری، توجه و ادراک نیز نقش دارد. ضایعات تالاموس می‌توانند به نقص حسی یا تغییرات هوشیاری منجر شوند.
- **سیستم لیمبیک** مجموعه‌ای از ساختارهای زیرقشری و قشری است که در تنظیم هیجانات، حافظه و انگیزش نقش دارند. اجزای اصلی این دستگاه عبارت‌اند از: هیپوکامپ، آمیگدال، هیپوتالاموس، شکنج کمربندی، فورنیکس و بخش‌هایی از نئوکورتکس. هیپوکامپ نقش اساسی در فرآیندهای حافظه بلندمدت، یادگیری و جهت‌یابی فضایی دارد. تخریب این ناحیه با اختلال در حافظه اپیزودیک همراه است. آمیگدال یا بادامه در پردازش هیجانات (به‌ویژه ترس، خشم و اضطراب)، تصمیم‌گیری‌های هیجانی و حافظه هیجانی مشارکت دارد. هیپوتالاموس نیز از طریق محور هیپوفیز هیپوتالاموس پاسخ‌های خودمختار و غدد درون‌ریز را هماهنگ می‌کند. اختلالات سیستم لیمبیک در افسردگی، اضطراب و آلزایمر شایع‌اند.



شکل ۲



ساقه مغز

ساقه مغز بخشی بنیادی از دستگاه عصبی مرکزی است که بین مغز فوقانی و نخاع قرار دارد. این ناحیه نه تنها مسیر ارتباطی اصلی بین مغز و سایر بخش‌های بدن است، بلکه مراکز حیاتی کنترل تنفس، قلب، هوشیاری و بسیاری از عملکردهای ابتدایی حیات را در خود جای داده است. ساقه مغز از سه بخش اصلی تشکیل شده است: مغز میانی، پل مغزی و بصل‌النخاع.

- **مغز میانی**، شامل برجستگی‌های فوقانی (بینایی) و تحتانی (شنوایی) و ماده سیاه، در پردازش حسی و حرکتی نقش دارد. آسیب آن با پارکینسون و فلج فوق‌هسته‌ای پیشرونده مرتبط است.

- **پل مغزی** ساختاری رابط میان قشر مغز، مخچه و نخاع محسوب می‌شود. این ساختار محل عبور مسیرهای حرکتی و حسی بین مغز و مخچه بوده و حاوی هسته‌های اعصاب مغزی پنجم تا هشتم است. پل مغزی در تنظیم تنفس، خواب، تعادل و هوشیاری دخیل است. ضایعات آن می‌توانند به آتاکسی یا سندرم قفل‌شدگی^۱ منجر شوند.

- **بصل‌النخاع** بخش تحتانی ساقه مغز است که به‌طور مستقیم با نخاع در ارتباط است. این بخش، محل قرارگیری بسیاری از مراکز حیاتی تنظیم عملکردهای غیرارادی بدن است، از این‌رو آسیب به آن اغلب کشنده است.

مخچه

مخچه هماهنگی حرکتی، تعادل و دقت را تنظیم می‌کند و ورودی‌های دهلیزی، نخاعی و قشری را یکپارچه می‌سازد. ضایعات آن به آتاکسی و دیسمتری منجر می‌شوند که در مولتیپل اسکلروزیس شایع‌اند.

1. Locked-in syndrome

نخاع

نخاع به‌عنوان مجرای اصلی ارتباط بین مغز و سیستم عصبی محیطی (PNS) عمل می‌کند و در انتقال سیگنال‌های حسی و حرکتی و پردازش رفلکس‌ها نقش دارد. این ساختار از نظر آناتومیک به دو بخش اصلی تقسیم می‌شود: ماده خاکستری حاوی جسم سلولی نورون‌ها است و به‌عنوان مرکز پردازش ورودی‌های حسی و تولید خروجی‌های حرکتی عمل می‌کند. ماده سفید از دسته‌های آکسونی صعودی و نزولی تشکیل شده که اطلاعات را در سراسر بدن منتقل می‌کنند. مسیرهای اصلی شامل موارد ذیل می‌شوند:

- **مسیر کورتیکواسپینال:** فرمان‌های حرکتی ارادی را از قشر مغز به نورون‌های حرکتی نخاع منتقل می‌کند و در ضایعات نورون‌های حرکتی فوقانی (مانند سکته مغزی) مختل می‌شود.
- **مسیر اسپینوتالامیک:** یکی از اصلی‌ترین راه‌های حسی صعودی نخاع است که اطلاعات حسی خاصی را از محیط به قشر مغز منتقل می‌کند. آسیب به این مسیر موجب اختلال در حس درد، دما و لمس خشن در سمت مقابل بدن خواهد شد.
- **مسیر ستون خلفی لمنیسکوس داخلی:** یکی از اصلی‌ترین راه‌های صعودی حسی است که اطلاعات مربوط به لمس ظریف، ارتعاش، حس موقعیت و فشار ظریف را به قشر مغز منتقل می‌کند.

سیستم عصبی محیطی (PNS)

PNS شامل اعصاب محیطی، گانگلیون‌ها و پایانه‌های عصبی است که CNS را به اندام‌ها و بافت‌های محیطی متصل می‌کند. عملکرد اصلی PNS، دریافت اطلاعات حسی از محیط و انتقال فرمان‌های حرکتی از CNS به عضلات و غدد



است. سیستم عصبی محیطی را می‌توان به دو بخش اصلی تقسیم کرد:

۱) سیستم عصبی سوماتیک^۱ (SNS)

این سیستم مسئول کنترل ارادی حرکات عضلات اسکلتی و انتقال اطلاعات حسی از محیط خارجی به CNS است که پل ارتباطی بین مغز و نخاع با عضلات و پوست به‌شمار می‌رود و به انسان امکان می‌دهد که آگاهانه با محیط اطراف تعامل داشته باشد.

بخش حسی سیستم سوماتیک شامل نورون‌هایی است که اطلاعاتی نظیر لمس، فشار، درد، دما و موقعیت فضایی اندام‌ها را از گیرنده‌های حسی واقع در پوست، عضلات و مفاصل دریافت می‌کنند. این اطلاعات از طریق آکسون‌های نورون‌های حسی که جسم سلولی آن‌ها در عقده‌های ریشه خلفی^۲ قرار دارد، به نخاع یا ساقه مغز منتقل می‌شود.

در بخش حرکتی، نورون‌هایی با جسم سلولی واقع در شاخ قدامی نخاع یا هسته‌های حرکتی اعصاب مغزی، فرمان‌های حرکتی را به عضلات اسکلتی منتقل می‌کنند. آکسون این نورون‌ها به‌طور مستقیم به عضله هدف متصل شده و با آن سیناپس برقرار می‌کنند تا سبب انقباض ارادی عضله شوند.

عملکرد صحیح سیستم عصبی سوماتیک برای انجام فعالیت‌های حرکتی ارادی مانند راه رفتن، نوشتن، حرف زدن و تعامل با اشیاء ضروری است. آسیب به این سیستم می‌تواند منجر به فلج عضلات ارادی، کاهش حس سطحی یا عمیق، یا اختلال در هماهنگی حرکات شود. به دلیل ارتباط مستقیم این سیستم با عملکردهای آگاهانه و کنترل ارادی، نقش آن در زندگی روزمره انسان بسیار کلیدی و بنیادین است.

-
1. Somatic Nervous System
 2. Dorsal Root Ganglia

۲) سیستم عصبی خودمختار^۱ (ANS)

این سیستم فعالیت اندام‌های داخلی بدن را به صورت غیرارادی و ناخودآگاه تنظیم می‌کند؛ مسئول حفظ هموستاز است و کنترل عملکردهایی مانند ضربان قلب، تنفس، گوارش، ترشح غدد، فشار خون و دمای بدن را بر عهده دارد. برخلاف SNS که کنترل ارادی عضلات اسکلتی را به عهده دارد، سیستم خودمختار بر عضلات صاف (در دیواره عروق و مجاری گوارشی)، عضله قلب و غدد ترشحی تأثیر می‌گذارد.

ANS به طور عمده از دو بخش عملکردی تشکیل شده است: سیستم سمپاتیک و سیستم پاراسمپاتیک. سیستم سمپاتیک مسئول پاسخ‌های «جنگ یا گریز» است و در شرایط استرس‌زا یا اضطراری فعال می‌شود. این پاسخ‌ها شامل افزایش ضربان قلب، گشاد شدن مردمک‌ها، افزایش فشار خون و مهار عملکرد گوارشی هستند.

در مقابل، سیستم پاراسمپاتیک مسئول حالت «استراحت و گوارش» است و در شرایط آرامش فعالیت دارد. این سیستم سبب کاهش ضربان قلب، تحریک ترشح بزاق، افزایش حرکات دستگاه گوارش و تخلیه مثانه می‌شود. علاوه بر این دو بخش، یک شبکه عصبی مستقل به نام سیستم عصبی روده‌ای^۲ نیز به عنوان زیرمجموعه‌ای از ANS شناخته می‌شود که در دیواره دستگاه گوارش قرار دارد و بدون دخالت مستقیم مغز، عملکردهای گوارشی مانند حرکات دودی و ترشح آنزیم‌ها را تنظیم می‌کند.

این سیستم از طریق عصب واگ و مسیرهای عصبی ایمنی با CNS ارتباط برقرار می‌کند و تحت تأثیر محور روده مغز قرار دارد. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که عدم تعادل میکروبیوم روده و اختلال در ENS با اختلالات

1. Autonomic Nervous System

2. Enteric Nervous System



عصبی-روانی^۱ مانند سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)، اضطراب و افسردگی مرتبط است. این یافته‌ها نقش ENS را در تعاملات دوسویه مغز و روده برجسته می‌کنند.

تعامل CNS و PNS در شرایط پاتولوژیک

تعامل بین CNS و PNS در بسیاری از اختلالات نورولوژیک و روانپزشکی حیاتی است. به‌عنوان مثال، در مولتیپل اسکلروزیس، دمیالیناسیون در CNS و PNS به نقص‌های حسی و حرکتی منجر می‌شود. در صرع، فعالیت غیرطبیعی قشری می‌تواند از طریق PNS به تشنج‌های عمومی گسترش یابد. همچنین، در اختلالات روانپزشکی مانند افسردگی، عدم تعادل خودمختار (به‌واسطه PNS) و تغییرات قشری (در CNS) به‌طور هم‌زمان مشاهده می‌شوند.

بیماری پارکینسون نمونه‌ای برجسته از تعامل CNS و PNS است. دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک در ماده سیاه (بخشی از CNS) به علائم حرکتی مانند رعشه و برادی‌کینزی منجر می‌شود، اما علائم غیرحرکتی مانند یبوست و دیس‌اتونومی نیز شایع‌اند که از اختلال در PNS (به‌ویژه سیستم خودمختار) ناشی می‌شوند. این یافته‌ها نشان‌دهنده درگیری گسترده سیستم عصبی در این بیماری نورودژنراتیو است.

نوروپاتی‌های محیطی، مانند آن‌هایی که در دیابت یا بیماری‌های خودایمنی (مانند سندرم گیان‌باره) دیده می‌شوند، به‌طور مستقیم PNS را تحت تأثیر قرار می‌دهند و به بی‌حسی، گزگز (پارستزی) یا ضعف عضلانی منجر می‌شوند. این شرایط می‌توانند از طریق مکانیسم‌های التهابی یا متابولیک به CNS بازخورد داشته باشند و علائم شناختی یا عاطفی ثانویه ایجاد کنند.

1. Neuropsychiatric disorders

علاوه بر این، اختلال در SAN در بیماری‌هایی مانند آتروفی سیستم چندگانه^۱ (MSA) و دیس‌اتونومی خانوادگی مشاهده می‌شود که به افت فشار خون ارتواستاتیک، بی‌نظمی‌های قلبی و تعریق غیرطبیعی منجر می‌شوند. این شرایط اغلب با ضایعات CNS (مانند تخریب هسته‌های ساقه مغز) همراهند و نشان‌دهنده هم‌افزایی پاتولوژیک بین این دو سیستم هستند. همچنین، محور روده مغز نقش مهمی در ارتباط CNS و PNS ایفا می‌کند. تغییرات در میکروبیوم روده و ENS با اختلالات خلقی (مانند افسردگی و اضطراب)، بیماری‌های نورودژنراتیو (مانند آلزایمر و پارکینسون) و سندرم‌های گوارشی عملکردی مرتبط است. التهاب عصبی ناشی از افزایش نفوذپذیری روده و سایتوکاین‌های التهاب‌زا می‌تواند به پاتوژنز این بیماری‌ها کمک کند. این تعاملات بر اهمیت رویکردهای درمانی مبتنی بر تعدیل میکروبیوم، مانند پروبیوتیک‌ها، تأکید دارند.

منابع

1. Thau L, Reddy V, Singh P. Anatomy, Central Nervous System. [Updated 2022 Oct 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542179/>.
2. Ma C, Zhang W, Cao M. Role of the Peripheral Nervous System in PD Pathology, Diagnosis, and Treatment. *Front Neurosci*. 2021 Apr 30;15:598457. doi: 10.3389/fnins.2021.598457. PMID: 33994915; PMCID: PMC8119739
3. Rajabally YA, Seri S, Cavanna AE. Neuropsychiatric

1. Multiple system atrophy



- manifestations in inflammatory neuropathies: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2016 Jun;54(1): 1-8. doi: 10.1002/mus.25112. Epub 2016 May 10. PMID: 26999767; PMCID: PMC5084733.
4. Parikh SM, Diedrich A, Biaggioni I, Robertson D. The nature of the autonomic dysfunction in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 2002 Aug 15;200(1-2):1-10. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00126-0. PMID: 12127669.
 5. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes*. 2016 Sep 2;7(5):365-83. doi: 10.1080/19490976.2016.1218585. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27472486; PMCID: PMC5046167.
 6. Socała K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, Poleszak E, Fichna J, Wlaź P. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res*. 2021 Oct;172:105840. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34450312.

انتقال دهنده‌های عصبی و تأثیر آنها بر سلامت روان

انتقال دهنده‌های عصبی، پیام‌رسان‌های شیمیایی سیستم عصبی، نقشی کلیدی در ارتباط نورونی و تنظیم شناخت، خلق و خو و رفتار دارند. اختلال در این سیستم‌ها به پاتوفیزیولوژی افسردگی، اضطراب، اسکیزوفرنی، ADHD و بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون کمک می‌کند. در این فصل، انتقال دهنده‌های اصلی، نقش‌های نوروفیزیولوژیک و ارتباط آن‌ها با سلامت روان مورد بررسی قرار می‌گیرد.

انتقال دهنده‌های عصبی اصلی و عملکردهای آن‌ها

مونوآمین‌ها

- **دوپامین:** دوپامین پاداش، حرکت و شناخت را تنظیم می‌کند. مسیر مزولیمبیک با اسکیزوفرنی و بی‌لذتی (آن‌هدونیا)، مسیر مزوکورتیکال با نقص شناختی و مسیر نیگروستریاتال با پارکینسون (رعشه، برادی‌کینزی) مرتبط است. در ADHD، نقص دوپامین در قشر پیش‌پیشانی، تکانشگری را افزایش می‌دهد و محرک‌هایی مانند متیل‌فنیدیت آن را تعدیل می‌کنند.
- **سروتونین (5-HT):** سروتونین که عمدتاً در هسته‌های رافه تولید می‌شود، در تنظیم خلق و خو، خواب و عواطف نقش دارد. کاهش آن در



افسردگی و اضطراب دیده می‌شود و مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) آن را تقویت می‌کنند. در اختلال وسواسی-جبری (OCD)، اختلال سروتونین در مدار کورتیکو استریاتو تالامو کورتیکال با اجبارها مرتبط است و به SSRIها پاسخ می‌دهد.

- **نوراپی نفرین:** نوراپی نفرین، از لوکوس سرولئوس، توجه و پاسخ استرس را تنظیم می‌کند. کاهش آن در افسردگی، خستگی و بی‌انگیزگی ایجاد می‌کند و بیش‌فعالی آن در اضطراب، حملات پانیک را تشدید می‌کند. در ADHD، نقص نوراپی نفرین با آتوموکستین هدف‌گیری می‌شود.

آمینو اسیدها

- **گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA):** این انتقال‌دهنده بازدارنده، تحریک‌پذیری نورونی را کاهش می‌دهد. نقص آن در اضطراب و صرع دیده می‌شود و بنزودیازپین‌ها و والپروات آن را تقویت می‌کنند. در اسکیزوفرنی، کاهش GABA در قشر پیش‌پیشانی نقص شناختی ایجاد می‌کند.

- **گلوتامات:** این انتقال‌دهنده تحریکی، یادگیری و حافظه را پشتیبانی می‌کند. کاهش گیرنده‌های NMDA در اسکیزوفرنی علائم منفی و شناختی را تشدید می‌کند. در افسردگی و دوقطبی، عدم تعادل گلوتامات خلق را مختل می‌کند. در آلزایمر و پارکینسون، سمیت گلوتامات مرگ نورونی را تسریع می‌کند و ممانتین آن را مهار می‌کند.
- **استیل‌کولین:** شناخت و حافظه را تنظیم می‌کند. در آلزایمر، تخریب نورون‌های کولینرژیک نقص حافظه ایجاد می‌کند و مهارکننده‌های

1. Obsessive compulsive disorder

کولین استراز آن را جبران می‌کنند. در اسکیزوفرنی، نقص گیرنده‌های نیکوتینی با مشکلات توجه مرتبط است.

نوروپتیدها

نوروپتیدها مانند اندورفین‌ها، ماده P و اکسی‌توسین درد، استرس و رفتار اجتماعی را تعدیل می‌کنند. اختلال اندورفین‌ها با افسردگی، ماده P با درد مزمن و اکسی‌توسین با اوتیسم و اضطراب اجتماعی مرتبطند.

درمان‌های مبتنی بر انتقال‌دهنده عصبی در سلامت روان

مداخلات دارویی که سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی را هدف قرار می‌دهند، اساس درمان بسیاری از اختلالات نورولوژیک و روانپزشکی را تشکیل می‌دهند. این رویکردها با تعدیل فعالیت انتقال‌دهنده‌های عصبی، به بازسازی تعادل عصبی-شیمیایی در مغز کمک می‌کنند و علائم بالینی را بهبود می‌بخشند. پیشرفت‌های اخیر در نوروفارماکولوژی، همراه با درک عمیق‌تر از مکانیسم‌های مولکولی و شبکه‌ای، امکان توسعه درمان‌های هدفمندتر و مؤثرتر را فراهم کرده است. در ادامه، مهم‌ترین دسته‌های دارویی مبتنی بر انتقال‌دهنده‌های عصبی و کاربردهای بالینی آن‌ها بررسی می‌شوند.

مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIها) و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین-نوراپی‌نفرین (SNRIها) به‌طور گسترده برای تعدیل سطوح سروتونین و نوراپی‌نفرین در درمان افسردگی و اختلالات اضطرابی استفاده می‌شوند. SSRIها، مانند فلوکستین و سرتالین، با مهار بازجذب سروتونین در شکاف سیناپسی، انتقال سروتونرژیک را تقویت می‌کنند و به کاهش علائم خلقی و اضطرابی کمک می‌کنند.



SNRIها، مانند دولوکستین، با اثر دوگانه بر سروتونین و نوراپی نفرین، به‌ویژه در بیماری‌هایی با افسردگی همراه با خستگی یا درد مزمن مؤثرند. آگونیست‌های دوپامین، مانند لوودوپا و پرامی‌پکسول، در بیماری پارکینسون برای جبران کمبود دوپامین در مسیر نیگروستریاتال به‌کار می‌روند و علائم حرکتی را بهبود می‌بخشند. در ADHD، محرک‌هایی مانند متیل فنیدیت انتقال دوپامین و نوراپی نفرین را در قشر پیش‌پیشانی افزایش می‌دهند و توجه و کنترل تکانه را تقویت می‌کنند.

تعدیل‌کننده‌های GABA، مانند بنزودیازپین‌ها (مانند لورازپام) و داروهای ضد تشنج (مانند والپروات)، از طریق افزایش مهار GABAergic در درمان اضطراب و صرع مؤثرند. بنزودیازپین‌ها با اتصال به گیرنده‌های GABA-A، تحریک‌پذیری نورونی را کاهش می‌دهند و در کوتاه‌مدت برای اضطراب شدید یا حملات پانیک مفیدند. در صرع، تعدیل GABA از تحریک‌پذیری بیش‌ازحد جلوگیری کرده و تشنج‌ها را کنترل می‌کند. در مقابل، تعدیل‌کننده‌های گلوتامات، مانند آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA (مانند کتامین و ممانتین، در حال بررسی برای درمان اسکیزوفرنی و افسردگی مقاوم به درمان هستند. کتامین با اثرات سریع ضد افسردگی خود، از طریق تعدیل گلوتامات و افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی، پارادایم جدیدی در درمان افسردگی ارائه داده است. در اسکیزوفرنی، هدف‌گیری گلوتامات برای کاهش علائم منفی و شناختی در حال توسعه است.

پیشرفت‌های نوروفارماکولوژی، از جمله استفاده از رویکردهای فارماکوژنومیک برای پیش‌بینی پاسخ درمانی، به پالایش این رویکردها کمک کرده است. این پیشرفت‌ها بر اهمیت حفظ تعادل انتقال‌دهنده‌های عصبی در سلامت روان تأکید دارند و نشان می‌دهند که درمان‌های آینده باید به‌صورت شخصی‌سازی شده طراحی شوند تا اثربخشی افزایش و عوارض جانبی کاهش یابد.

1. Teleanu RI, Niculescu AG, Roza E, Vladâcenco O, Grumezescu AM, Teleanu DM. Neurotransmitters-Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2022 May 25;23(11):5954. doi: 10.3390/ijms23115954. PMID: 35682631; PMCID: PMC9180936.
2. Nimgampalle M, Chakravarthy H, Sharma S, Shree S, Bhat AR, Pradeepkiran JA, Devanathan V. Neurotransmitter systems in the etiology of major neurological disorders: Emerging insights and therapeutic implications. *Ageing Res Rev.* 2023 Aug;89:101994. doi: 10.1016/j.arr.2023.101994. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37385351.



اختلال اضطراب فراگیر (GAD) و اختلال پانیک (PD)

اختلال اضطراب فراگیر (GAD) با نگرانی مداوم و اختلال پانیک (PD) با حملات ناگهانی پانیک مشخص می‌شوند و بار سنگینی بر سلامت عمومی دارند.

اپیدمیولوژی PD و GAD

GAD با شیوع مادام‌العمر ۳/۷ درصد و شیوع ۱۲ ماهه ۱/۸ درصد یکی از شایع‌ترین اختلالات اضطرابی است. زنان دو برابر مردان مبتلا می‌شوند که به عوامل هورمونی و اجتماعی نسبت داده می‌شود. سن آغاز معمولاً اوایل بزرگسالی است و استرس مزمن و شرایط اجتماعی-اقتصادی پایین خطر بروز آن را افزایش می‌دهند. در ایران، شیوع ۱۲ ماهه GAD حدود ۵/۲ درصد است که بالاتر از میانگین جهانی بوده و به فشارهای اجتماعی و اقتصادی مرتبط است. تفاوت جنسیتی نیز در ایران بارز است؛ زنان ۱۹/۴ درصد و مردان ۱۲/۰ درصد. GAD در مناطق شهری و افراد با تحصیلات پایین‌تر شایع‌تر است. PD شیوع مادام‌العمر حدود ۲/۷ درصد دارد و زنان دو برابر مردان در

معرض ابتلا هستند که احتمالاً به تفاوت‌های هورمونی و حساسیت عصبی خودمختار مربوط است. سن آغاز در اواخر نوجوانی تا اوایل بزرگسالی است و با استرس‌های زندگی مرتبط است. PD در مناطق شهری شیوع بیشتری دارد و با افسردگی هم‌ابتلائی نشان می‌دهد. در ایران، داده‌های خاص PD محدود است، اما شیوع کلی اختلالات اضطرابی ۱۵-۲۰ درصد گزارش شده که PD بخشی از آن است. زنان نرخ بالاتری دارند که با واکنش‌پذیری استرس و کمبود حمایت اجتماعی هم‌خوانی دارد.

روندها و پیش‌بینی‌ها

بار اختلالات اضطرابی از ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۹، به دلیل رشد جمعیت، آگاهی تشخیصی و استرس‌های مدرن، بیش از ۵۵ درصد افزایش یافته است. پیش‌بینی‌ها افزایش این روند را در کشورهای با درآمد متوسط نشان می‌دهند. همه‌گیری کووید-۱۹ شیوع اضطراب را ۲۵ درصد افزایش داده است که در ایران نیز به دلیل انزوا و محدودیت‌های درمانی مشهود است. این داده‌ها بر نیاز فوری به مداخلات سلامت روان تأکید می‌کنند.

تظاهرات بالینی GAD و PD

اختلال اضطراب فراگیر با نگرانی مداوم و غیرقابل کنترل درباره مسائل روزمره مانند سلامتی یا امور مالی مشخص می‌شود که به پریشانی عاطفی و اختلال عملکردی منجر می‌گردد. بیماران بی‌قراری، خستگی مزمن، دشواری در تمرکز، تحریک‌پذیری، تنش عضلانی و اختلالات خواب را تجربه می‌کنند که کیفیت



زندگی را کاهش می‌دهد. این علائم با برانگیختگی بیش‌ازحد مداوم و نقص در عملکرد اجرایی همراه است.

PD با حملات پانیک غیرمنتظره مشخص می‌شود که با ترس شدید، تپش قلب، تنگی نفس، سرگیجه یا ترس از مرگ همراه است. اضطراب پیش‌بینی‌کننده از حملات بعدی و اجتناب رفتاری، گاهی تا آگورافوبیا، ویژگی‌های کلیدی‌اند. شدت علائم اغلب به ارجاع اورژانسی با شک به مشکلات جسمی منجر می‌شود.

تشخیص GAD و PD

بر اساس معیارهای DSM-5-TR، تشخیص GAD منوط به نگرانی بیش‌ازحد، حداقل شش ماه در اغلب روزها، همراه با دشواری در کنترل آن و حداقل سه علامت مانند بی‌قراری، خستگی یا تنش عضلانی است. علائم باید عملکرد را مختل کنند و به شرایط پزشکی مانند پرکاری تیروئید یا مصرف مواد نسبت داده نشوند. تشخیص افتراقی شامل تمایز از افسردگی اساسی (غالب بودن غمگینی)، OCD (افکار مزاحم) و اختلالات جسمانی است.

همچنین بر اساس DSM-5-TR، تشخیص PD مستلزم حملات پانیک مکرر و حداقل یک ماه نگرانی مداوم یا تغییر رفتاری است. هر حمله باید حداقل چهار علامت مانند تپش قلب یا ترس از دیوانگی داشته باشد. علائم نباید به شرایط پزشکی مانند آریتمی یا مصرف مواد نسبت داده شوند. تشخیص افتراقی شامل رد بیماری‌های قلبی، پرکاری تیروئید و تمایز از GAD است که فاقد حملات حاد است.

1. Hyperarousal

ارزیابی بالینی GAD و PD

• شرح حال و مصاحبه بالینی

ارزیابی GAD و PD با شرح حال جامع آغاز می‌شود که شدت، محرک‌ها و تأثیر علائم بر عملکرد را بررسی می‌کند. کاوش هم‌ابتلایی با افسردگی یا OCD و در PD توجه به آگورافوبیا حیاتی است. در GAD، مزمن بودن نگرانی‌ها مورد تأکید است.

• معاینه فیزیکی و بررسی‌های آزمایشگاهی

معاینه فیزیکی و آزمایش‌هایی مانند ECG، TSH و غربالگری سم‌شناسی برای رد علل پزشکی مانند پرکاری تیروئید یا آریتمی ضروری‌اند، به‌ویژه در PD که علائم جسمی برجسته‌اند.

ابزارهای تشخیصی استاندارد شده

مقیاس GAD-7 شدت GAD و PDSS شدت حملات پانیک را ارزیابی می‌کنند. مصاحبه SCID-5 تشخیص را تأیید کرده و هم‌ابتلایی‌ها را مشخص می‌کند.

تغییرات ساختاری و عملکردی مغز در GAD و PD

• بیش‌فعالی آمیگدال

آمیگدال در GAD و PD بیش‌فعال است و پاسخ به تهدید را تقویت می‌کند. در GAD، این امر با نگرانی مداوم و در PD با حملات پانیک مرتبط است. استرس مزمن این الگو را تشدید می‌کند.

• اختلال عملکرد قشر پیش‌پیشانی (PFC)

کم‌فعالی vmPFC و dlPFC در هر دو اختلال، توانایی کنترل آمیگدال را



کاهش می‌دهد. کاهش حجم ماده خاکستری و اتصال ضعیف PFC- آمیگدال نقص در تنظیم ترس را تشدید می‌کند.

• کاهش حجم هیپوکامپ

کاهش حجم هیپوکامپ ناشی از استرس مزمن در GAD، تمایز زمینه‌های ایمن از تهدید را مختل کرده و در PD حافظه‌های ترس‌آور را تثبیت می‌کند.

• بیش‌فعالی قشر اینسولار

قشر اینسولار در PD به حساسیت بیش‌ازحد به سیگنال‌های جسمانی منجر می‌شود که حملات پانیک را تحریک می‌کند. در GAD، نقش آن در تنش جسمی کمتر برجسته است.

درمان GAD و PD

GAD و PD شرایط روانپزشکی مزمن و ناتوان‌کننده‌ای هستند که به رویکردهای درمانی جامع و چندوجهی نیاز دارند. GAD با نگرانی مداوم و فراگیر مشخص می‌شود، درحالی‌که PD با حملات پانیک ناگهانی و شدید همراه است، اما هر دو اختلال بار قابل‌توجهی بر کیفیت زندگی و عملکرد روزانه تحمیل می‌کنند. مدیریت مؤثر این شرایط ترکیبی از مداخلات دارویی که عدم تعادل انتقال‌دهنده‌های عصبی را هدف قرار می‌دهند و رویکردهای غیردارویی است که بر اصلاحات شناختی، رفتاری و شیوه زندگی تمرکز دارند.

درمان‌های دارویی GAD و PD

• مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIها)

مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، به دلیل اثربخشی بالا

و پروفایل ایمنی مطلوب، به عنوان درمان خط اول برای GAD و PD شناخته می‌شوند. این داروها، از جمله فلوکستین، سرتالین، پاروکستین و اسیتالوپرام، با مهار بازجذب سروتونین در سیناپس، انتقال سروتونرژیک را افزایش می‌دهند و تنظیم عاطفی را بهبود می‌بخشند.

کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده نشان داده‌اند که SSRIها نگرانی بیش‌ازحد و علائم جسمی GAD را به طور معنی‌دار کاهش می‌دهند و فرکانس و شدت حملات پانیک در PD را کم می‌کنند. با این حال، شروع اثر این داروها (۶-۲ هفته) ممکن است با تشدید گذرای اضطراب، عوارض گوارشی (مانند تهوع) و اختلال عملکرد جنسی همراه باشد که نیازمند آموزش بیمار و پایش دقیق است. دستورالعمل‌های انجمن روانپزشکی آمریکا (APA) بر استفاده از SSRIها به عنوان پایه اصلی درمان تأیید می‌کنند.

● **مهارکننده‌های بازجذب سروتونین نوراپی‌نفرین (SNRIها)**

SNRIها، مانند ونلافاکسین و دولوکستین، گزینه‌های خط اول دیگری هستند که به‌ویژه برای بیمارانی که مناسب‌اند به SSRIها پاسخ کافی نشان نمی‌دهند. این داروها با افزایش دسترسی سروتونین و نوراپی‌نفرین، اثرات دوگانه‌ای بر خلق‌و‌خو و برانگیختگی خودمختار دارند و انعطاف‌پذیری در برابر استرس را تقویت می‌کنند.

کارآزمایی‌های بالینی اثربخشی ونلافاکسین را در کاهش حملات پانیک و دولوکستین را در مدیریت علائم GAD تأیید کرده‌اند. با این حال، عوارض جانبی مانند افزایش فشار خون وابسته به دوز، بی‌خوابی و علائم ترک در صورت قطع ناگهانی، استفاده از آن‌ها را محدود می‌کند و نیازمند تنظیم دوز تدریجی است.



• بنزودیازپین‌ها

بنزودیازپین‌ها (مانند آلپرازولام، کلونازپام و لورازپام) با تقویت فعالیت گیرنده‌های GABA-A، مهار عصبی را افزایش داده و تحریک‌پذیری بیش‌ازحد در مدارهای اضطرابی را به‌سرعت کاهش می‌دهند. این داروها برای تسکین فوری علائم حاد، به‌ویژه در حملات پانیک، مؤثرند و در مراحل اولیه درمان GAD نیز استفاده می‌شوند. با وجود اثربخشی، به‌دلیل خطر وابستگی، تحمل، اختلالات شناختی (مانند نقص حافظه) و علائم ترک، استفاده طولانی‌مدت از آن‌ها توصیه نمی‌شود و تنها برای مداخلات کوتاه‌مدت یا کمکی در نظر گرفته می‌شود. در بیماران با سابقه سوء‌مصرف مواد، این داروها باید با احتیاط تجویز شوند و دستورالعمل‌های بالینی بر محدود کردن دوره درمان به کمتر از ۴-۶ هفته تأکید دارند.

• بوسپرون

بوسپرون، یک آگونیست نسبی گیرنده HT1A-5، به‌طور اختصاصی برای GAD طراحی شده و فاقد اثرات آرام‌بخش یا وابستگی بنزودیازپین‌هاست. این دارو با تعدیل انتقال سروتونرژیک، نگرانی مزمن را کاهش می‌دهد، اما شروع اثر آن (۴-۲ هفته) آن را برای علائم حاد PD یا اضطراب شدید نامناسب می‌کند. مطالعات اثربخشی متوسط بوسپرون را در GAD نشان داده‌اند، اما در PD کمتر مؤثر است که احتمالاً به‌دلیل عدم تأثیر مستقیم بر سیستم GABAergic یا نورآدرنرژیک است. پروفایل عوارض جانبی خفیف (مانند سرگیجه یا تهوع) آن را به گزینه‌ای مناسب برای بیماران حساس به SSRI‌ها تبدیل می‌کند.

• داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای (TCAs) و مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAOIs)

TCAها مانند ایمی‌پرامین و کلومی‌پرامین که سروتونین و نوراپی‌نفرین را تعدیل می‌کنند، در مدیریت بیماری، به‌ویژه در کاهش فرکانس حملات PD اثربخشی نشان داده‌اند. با این حال، عوارض جانبی مانند اثرات آنتی‌کولینرژیک (خشکی دهان، یبوست)، آرام‌بخشی، افزایش وزن و سمیت قلبی (مانند طولانی شدن QT) استفاده از آن‌ها را محدود کرده و به گزینه‌های خط دوم یا سوم تنزل داده است.

MAOIها (مانند فنلزین) نیز در موارد مقاوم به درمان مؤثرند، اما محدودیت‌های غذایی (برای جلوگیری از بحران فشار خون) و تداخلات دارویی، کاربرد آن‌ها را به شرایط خاص محدود می‌کند. این داروها بیشتر در بیماری‌های تجویز می‌شوند که به درمان‌های استاندارد پاسخ نمی‌دهند.

• مسدودکننده‌های بتا و داروهای ضد تشنج

مسدودکننده‌های بتا (مانند پروپرانولول) با مهار گیرنده‌های بتا آدرنرژیک، علائم خودمختار اضطراب (مانند تپش قلب و لرزش) را کاهش می‌دهند و به‌ویژه در اضطراب مرتبط با عملکرد^۱ مفیدند، اما در GAD مزمن یا PD اثربخشی محدودی دارند.

داروهای ضد تشنج مانند پرگابالین و گاباپنتین که انتقال گلوتاماترژیک را تعدیل می‌کنند، با کاهش تنش جسمی و نگرانی از طریق مهار کانال‌های کلسیمی، در GAD اثربخشی نشان داده‌اند. استفاده از آن‌ها در PD کمتر مستند است و عمدتاً به‌عنوان درمان کمکی در نظر گرفته می‌شود.



درمان‌های غیر دارویی GAD و PD

• درمان شناختی رفتاری (CBT)

درمان شناختی-رفتاری^۱ گسترده‌ترین رویکرد غیردارویی مبتنی بر شواهد برای GAD و PD است. CBT با هدف‌گیری تحریف‌های شناختی (مانند فاجعه‌سازی)، الگوهای فکری ناسازگار و رفتارهای اجتنابی، مهارت‌های مقابله‌ای را تقویت می‌کند.

در PD، مواجهه‌درمانی^۲ جزء کلیدی درمان است و شامل قرارگیری تدریجی در معرض احساسات جسمانی یا موقعیت‌های ترس‌آور برای کاهش حساسیت به محرک‌های پانیک است. متاآنالیزها اثربخشی طولانی‌مدت CBT را که با SSRIها قابل‌مقایسه است، با مزیت کاهش میزان عود و عدم عوارض جانبی دارویی، تأیید کرده‌اند. در GAD، CBT نگرانی مزمن را هدف قرار داده و انعطاف‌پذیری شناختی را بهبود می‌بخشد که آن را به استاندارد طلایی درمان غیردارویی تبدیل می‌کند.

• مداخلات مبتنی بر ذهن‌آگاهی

کاهش استرس مبتنی بر ذهن‌آگاهی^۳ (MBSR) و درمان شناختی مبتنی بر ذهن‌آگاهی^۴ (MBCT) با تمرکز بر آگاهی لحظه‌به‌لحظه و کاهش واکنش‌پذیری به افکار پریشان‌کننده، علائم اضطراب را تسکین می‌دهند. مطالعات fMRI نشان داده‌اند که این مداخلات فعالیت قشر پیش‌پیشانی را افزایش داده و بیش‌فعالی سیستم لیمبیک را کاهش می‌دهند که به تنظیم عاطفی کمک می‌کند.

کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی‌شده اثربخشی MBSR را در کاهش

1. Cognitive behavioural therapy

2. Exposure therapy

3. Mindfulness-based stress reduction

4. Mindfulness-based cognitive therapy

علائم GAD و اضطراب پیش‌بینی‌کننده در PD تأیید کرده‌اند. به‌ویژه در بیماران که به درمان‌های استاندارد پاسخ محدودی دارند.

• تغییر سبک زندگی

فعالیت بدنی منظم، به‌ویژه ورزش هوازی، از طریق ترشح اندورفین، کاهش التهاب عصبی و افزایش انعطاف‌پذیری عصبی^۱ علائم اضطراب را کاهش می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که ورزش با کاهش بیش‌فعالی آمیگدال و افزایش حجم هیپوکامپ همراه است که در GAD و PD سودمند است. بهبود بهداشت خواب، کاهش مصرف کافئین و رژیم غذایی متعادل (غنی از اسیدهای چرب امگا-۳) نیز به تنظیم محور HPA و کاهش برانگیختگی کمک می‌کنند. این مداخلات به‌عنوان مکمل درمان‌های اصلی توصیه می‌شوند.

• بازخورد زیستی و تعدیل عصبی

بازخورد زیستی، مانند آموزش تغییر ضربان قلب (HRV)، به بیماران کمک می‌کند تا کنترل ارادی بر پاسخ‌های فیزیولوژیکی (مانند ضربان قلب) پیدا کنند و تعادل پاراسمپاتیک را بهبود بخشند.

• بازخورد عصبی

EEG نیز با تعدیل امواج مغزی (مانند افزایش امواج آلفا)، اضطراب را کاهش می‌دهد. تکنیک‌های نوظهور مانند تحریک مغناطیسی ترانس‌کرانیال (TMS) و تحریک عصب واگ (VNS)، مدارهای عصبی (مانند PFC و آمیگدال) را هدف قرار می‌دهند و در مطالعات اولیه اثربخشی امیدوارکننده‌ای در GAD و PD نشان داده‌اند. بااین‌حال، شواهد بالینی در این باره هنوز محدود است و تحقیقات بیشتری برای تأیید کاربرد گسترده آن‌ها لازم است.



مروری بر آخرین دستورالعمل‌ها برای مدیریت GAD و PD

این بخش به بررسی دستورالعمل‌های بین‌المللی و منطقه‌ای برای تشخیص و مدیریت GAD و PD می‌پردازد که توسط سازمان‌هایی مانند انجمن روانپزشکی آمریکا (APA)، سازمان بهداشت جهانی (WHO) و نهادهای ایرانی تدوین شده‌اند. این دستورالعمل‌ها معیارهای تشخیصی، ابزارهای ارزیابی و مداخلات درمانی مبتنی بر شواهد را با در نظر گرفتن ملاحظات فرهنگی ارائه می‌دهند تا متخصصان نورولوژی و روانپزشکی را در ارائه مراقبت‌های مؤثر یاری کنند.

توصیه‌های درمانی APA

APA ترکیبی از درمان دارویی و روان‌درمانی را به‌عنوان استاندارد طلایی برای GAD و PD توصیه می‌کند. SSRIها مانند سرتالین و SNRIها مانند دولوکستین به دلیل اثربخشی و ایمنی مطلوب، درمان‌های خط اول هستند. CBT با تمرکز بر اصلاح الگوهای فکری ناسازگار و آموزش مهارت‌های مقابله‌ای، رویکرد روان‌درمانی اصلی است. استفاده طولانی‌مدت از بنزودیازپین‌ها (مانند لورازپام) به دلیل خطر وابستگی محدود شده و تنها برای تسکین کوتاه‌مدت توصیه می‌شود. APA پیگیری‌های منظم هر ۴-۶ هفته در فاز حاد را برای ارزیابی پاسخ درمانی و عوارض جانبی توصیه می‌کند.

دستورالعمل‌های WHO

طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها (ICD-11) چارچوب تشخیصی WHO را ارائه می‌دهد که GAD را با اضطراب مداوم و علائم جسمی مانند تنش عضلانی و PD را با حملات پانیک مکرر و غیرمنتظره تعریف می‌کند. این معیارها برای انطباق با زمینه‌های فرهنگی جهانی طراحی شده‌اند. WHO مداخلات روان‌شناختی مختصر مبتنی بر CBT، شامل تکنیک‌های آرام‌سازی و بازسازی

شناختی را به‌ویژه در مناطق کم‌برخوردار توصیه می‌کند. در صورت عدم دسترسی به روان‌درمانی، SSRIها (مانند فلوکستین) و SNRIها گزینه‌های مؤثری هستند. WHO بر دسترسی عادلانه به درمان و مداخلات مقیاس‌پذیر در کشورهایی با درآمد پایین و متوسط تأکید دارد. همچنین، ادغام خدمات سلامت روان در مراقبت‌های اولیه را برای تضمین دسترسی در مناطق کمتر برخوردار را ترویج می‌دهد.

دستورالعمل‌های ایران

در ایران، شیوع بالای اختلالات اضطرابی به عوامل فرهنگی مانند فشارهای اجتماعی و ارزش‌های جمع‌گرایانه نسبت داده می‌شود. ملاحظات فرهنگی، از جمله انگ سلامت روان و نقش خانواده، در تشخیص و درمان اهمیت دارند. ابزارهای تشخیصی مانند نسخه فارسی مقیاس SCAARED و شاخص حساسیت به اضطراب-3 (ASI-3) برای شناسایی GAD و PD در جمعیت ایرانی اعتبارسنجی شده‌اند. درمان‌ها شامل SSRIها، SNRIها و CBT تطبیق‌یافته با فرهنگ ایرانی است که با تأکید بر ارزش‌های خانوادگی و دینی اجرا می‌شود. حمایت خانواده و مداخلات مبتنی بر جامعه برای کاهش انگ و تقویت شبکه‌های اجتماعی به‌عنوان عوامل محافظتی تأکید می‌شوند. این رویکردها با شواهد جهانی و محلی پشتیبانی شده و بر پیشگیری از عود و ارتقای کیفیت زندگی تمرکز دارند.

منابع

1. Alipour, F., Rafiey, H., Sarmadi, S. et al. Exploring generalized anxiety disorder symptoms: key insights from a population-based study in Iran. BMC Psychiatry 25, 262 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06707-5>.



2. https://adaa.org/understanding-anxiety/facts-statistics?utm_source=chatgpt.com (2025).
3. Hajebi A, Motevalian SA, Rahimi-Movaghar A, Sharifi V, Amin-Esmaeili M, Radgoodarzi R, Hefazi M. Major anxiety disorders in Iran: prevalence, sociodemographic correlates and service utilization. *BMC Psychiatry*. 2018 Aug 20;18(1):261. doi: 10.1186/s12888-018-1828-2. PMID: 30126386; PMCID: PMC6102821.
4. Javaid, S.F., Hashim, I.J., Hashim, M.J. et al. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Curr Psychiatry* 30, 44 (2023). <https://doi.org/10.1186/s43045-023-00315-3>.
5. Jafari A, Moshki M, Mokhtari AM, Naddafi F, Nejatian M. Validity and reliability of anxiety literacy (A-Lit) and its relationship with demographic variables in the Iranian general population. *Front Public Health*. 2024 Apr 17;12:1359146. doi: 10.3389/fpubh.2024.1359146. PMID: 38694985; PMCID: PMC11061481.
6. Chen S, Huang W, Zhang M, Song Y, Zhao C, Sun H, Wang Y, Wang J, Sun Y, Zhou L, Zhu Y, Wang H, Xu Z, Bai Y, Chang C. Dynamic changes and future trend predictions of the global burden of anxiety disorders: analysis of 204 countries and regions from 1990 to 2021 and the impact of the COVID-19 pandemic. *EClinicalMedicine*. 2024 Dec 27;79:103014. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103014. PMID: 39834715; PMCID: PMC11743809.
7. Talebi, M., Niroumand, S., Gholami, M. et al. Epidemiological aspects of individuals with mental disorders in the referral system: the experience of a Community Mental Health Center in the northeast of Iran. *Discov Ment Health* 4, 22 (2024). <https://doi.org/10.1007/s44192-024-00078-1>.

8. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders> (2025).
9. Martin, P. (2003). The epidemiology of anxiety disorders: a review. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 5(3), 281–298. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2003.5.3/pmartin>.
10. Xiong P, Liu M, Liu B, Hall BJ. Trends in the incidence and DALYs of anxiety disorders at the global, regional, and national levels: Estimates from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Affect Disord*. 2022 Jan 15;297: 83-93. doi: 10.1016/j.jad.2021.10.022. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34678404.
11. Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, et al. Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(5):465–475. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0056.
12. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep;17(3):327-35. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow. PMID: 26487813; PMCID: PMC4610617.
13. Maroufizadeh S, Pourshaikhian M, Pourramzani A, Sheikholeslami F, Moghadamnia MT, Alavi SA. Prevalence of Anxiety and Depression in the Iranian General Population during the COVID-19 Pandemic: A Web-Based Cross-Sectional Study. *Iran J Psychiatry*. 2022 Apr;17(2):230-239. doi: 10.21203/rs.3.rs-39082/v1. PMID: 36262765; PMCID: PMC9533345.
14. <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/generalized-anxiety-disorder> (2025).
15. Mohammadi MR, Pourdehghan P, Mostafavi SA, Hooshy-



- ari Z, Ahmadi N, Khaleghi A. Generalized anxiety disorder: Prevalence, predictors, and comorbidity in children and adolescents. *J Anxiety Disord.* 2020 Jun;73:102234. doi: 10.1016/j.janxdis.2020.102234. Epub 2020 May 12. PMID: 32470794.
16. Hasanpour M, Maroufizadeh S, Mousavi H, Noughani F, Afshari M. Prevalence of generalized anxiety disorder among nursing students in Iran during the COVID-19 pandemic: A web-based cross-sectional study. *Int J Afr Nurs Sci.* 2021;15:100360. doi: 10.1016/j.ijans.2021.100360. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34660199; PMCID: PMC8506196.
17. DeGeorge KC, Grover M, Streeter GS. Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults. *Am Fam Physician.* 2022 Aug;106(2):157-164. PMID: 35977134.
18. Farani AR, Khabaz SA, Nabavi M, Didehvar R, Masuomian S, Zahiriyani M. The psychometric properties of the of the Persian version of the Screen for adult anxiety related disorders (SCAARED) in patients with anxiety disorders. *Brain Behav.* 2022 Jul;12(7):e2647. doi: 10.1002/brb3.2647. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35712850; PMCID: PMC9304835.
19. Gray B, Asrat B, Brohan E, Chowdhury N, Dua T, van Ommeren M. Management of generalized anxiety disorder and panic disorder in general health care settings: new WHO recommendations. *World Psychiatry.* 2024 Feb;23(1):160-161. doi: 10.1002/wps.21172. PMID: 38214633; PMCID: PMC10785994.
20. Foroughi AA, Mohammadpour M, Khanjani S, Pouyanfard S, Dorouie N, Parvizi Fard AA. Psychometric properties of the Iranian version of the Anxiety Sensitivity Index-3 (ASI-3). *Trends Psychiatry Psychother.* 2019 Oct 17;41(3):254-261. doi: 10.1590/2237-6089-2018-0078. PMID: 31644692.

21. Papola D, Miguel C, Mazzaglia M, et al. Psychotherapies for Generalized Anxiety Disorder in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 2024;81(3):250–259. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.3971.
22. <https://emedicine.medscape.com/article/287913-guidelines?form=fpf> (2025)
23. Gray B, Asrat B, Brohan E, Chowdhury N, Dua T, van Ommeren M. Management of generalized anxiety disorder and panic disorder in general health care settings: new WHO recommendations. *World Psychiatry*. 2024 Feb;23(1):160-161. doi: 10.1002/wps.21172. PMID: 38214633; PMCID: PMC10785994.
24. Soraya, S., Seddigh, R., Hadi, F., Mahdavi, M., Faramarzi, M. Prevalence of Anxiety Disorder Comorbidities in Female Outpatients with Substance Use Disorder in a Referral Public Psychiatric Hospital in Tehran, Iran. *Journal of Iranian Medical Council*, 2022; 5(1): 69-76. doi: <http://dx.doi.org/10.18502/jimc.v5i1.9573>.
25. Ariapooran, S., Khezeli, M. Symptoms of anxiety disorders in Iranian adolescents with hearing loss during the COVID-19 pandemic. *BMC Psychiatry* 21, 114 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03118-0>.
26. <https://www.apa.org/topics/anxiety/disorders> (2025).
27. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia VN, Gautam A. Clinical Practice Guidelines for the Management of Generalised Anxiety Disorder (GAD) and Panic Disorder (PD). *Indian J Psychiatry*. 2017 Jan;59(Suppl 1):S67-S73. doi: 10.4103/0019-5545.196975. PMID: 28216786; PMCID: PMC5310105.
28. <https://aapp.org/guideline/external/anxiety> (2025).



29. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/clinical-practice-guidelines> (2025).
30. Moghanibashi-Mansourieh A. Assessing the anxiety level of Iranian general population during COVID-19 outbreak. *Asian J Psychiatr.* 2020 Jun;51:102076. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102076. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32334409; PMCID: PMC7165107.
31. Shabani A, Koohi-Habibi L, Nojomi M. Anxiety Disorders Comorbidity in Iranian Patients with Mood Disorders and Its Relationship with Suicidal Attempt. *Iran J Psychiatry.* 1;2(3):96-101.
32. Ziffra M. Panic disorder: A review of treatment options. *Ann Clin Psychiatry.* 2021 May;33(2):124-133. doi: 10.127788/acp.0014. PMID: 33529291.
33. Zarafshan H, Mohammadi MR, Salmanian M. Prevalence of Anxiety Disorders among Children and Adolescents in Iran: A Systematic Review. *Iran J Psychiatry.* 2015;10(1): 1-7. PMID: 26005473; PMCID: PMC4434422.

افسردگی و اختلالات خلقی

افسردگی و اختلالات خلقی از چالش‌های اصلی بهداشت عمومی در سطح جهان و ایران هستند که بار سنگینی بر سلامت روان و اقتصاد جوامع تحمیل می‌کنند. این اختلالات، شامل اختلال افسردگی اساسی^۱ (MDD)، اختلال افسردگی مداوم^۲ (دیستایمی) و سایر اختلالات خلقی، با عوامل متعددی مانند جنسیت، سن، شرایط اجتماعی-اقتصادی و همه‌گیری کووید-۱۹ مرتبطند. این بخش اپیدمیولوژی جهانی و منطقه‌ای این اختلالات را با تمرکز بر ایران بررسی می‌کند و تحلیل مبتنی بر شواهد برای متخصصان نورولوژی و روانپزشکی ارائه می‌دهد.

اپیدمیولوژی افسردگی

افسردگی و اختلالات خلقی از علل اصلی سال‌های ازدست‌رفته به دلیل ناتوانی^۳ (DALYs) هستند. بر اساس WHO (۲۰۲۱)، حدود ۲۸۰ میلیون نفر (۵ درصد از بزرگسالان) در جهان به افسردگی مبتلا هستند. شیوع مادام‌العمر MDD

-
1. Major depressive disorder
 2. Persistent depressive disorder
 3. Disability-adjusted life years



بین ۵ تا ۱۷ درصد (میانگین ۱۲ درصد) متغیر است و به عوامل روش‌شناختی و اجتماعی بستگی دارد. زنان به دلیل عوامل هورمونی (نوسانات استروژن) و استرس‌های روانی-اجتماعی تقریباً دو برابر مردان در معرض MDD قرار دارند. همه‌گیری کووید-۱۹ شیوع MDD را حدود ۲۵ درصد افزایش داد که به انزوای اجتماعی و ناامنی اقتصادی نسبت داده می‌شود. جوانان و سالمندان به دلیل اختلال در روابط اجتماعی در این دوره آسیب‌پذیرتر بودند.

در ایران، ۱۵ تا ۲۰ درصد جمعیت (حدود ۷ میلیون نفر) علائم افسردگی را تجربه می‌کنند. شیوع مادام‌العمر MDD در مطالعات قدیمی‌تر ۴/۱ درصد گزارش شده بود، اما نرخ‌های جدیدتر به دلیل تغییرات تشخیصی و استرس‌های اقتصادی-اجتماعی بالاتر است. کودکان و نوجوانان ایرانی شیوع افسردگی ۳۳/۴ درصد را نشان می‌دهند که با فشارهای تحصیلی و کمبود خدمات سلامت روان مرتبط است. در بزرگسالان، از هر هشت نفر یک نفر به MDD مبتلاست، اما ۶۰ درصد از بیماران به دلیل انگ اجتماعی و کمبود دسترسی به درمان، خدمات دریافت نمی‌کنند. کووید-۱۹ نیز علائم افسردگی را در ایران، به‌ویژه در کادر درمان، افزایش داد.

روندها و عوامل خطر افسردگی

از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۹، تعداد افراد مبتلا به افسردگی و اختلالات خلقی بیش از ۵۵ درصد افزایش یافته که به رشد جمعیت، بهبود تشخیص و استرس‌های مدرن مانند شهرنشینی نسبت داده می‌شود. در ایران، بیکاری، ناامنی اقتصادی و تغییرات فرهنگی سریع از عوامل کلیدی به‌شمار می‌روند. زنان به دلیل نقش‌های جنسیتی سنتی شیوع بالاتری دارند. نوجوانان به دلیل تغییرات هورمونی و فشارهای اجتماعی و سالمندان به دلیل انزوا و بیماری‌های مزمن در معرض

خطر بیشتری هستند. هم‌ابتلایی افسردگی با اضطراب یا بیماری‌های جسمی نیز مدیریت این اختلالات را پیچیده‌تر می‌کند.

مبانی عصب‌شناختی افسردگی

افسردگی، اختلالی چندوجهی با علائم خلق پایین، بی‌لذتی، نقص‌های شناختی و تظاهرات جسمی مانند خستگی و اختلال خواب، از تعامل پیچیده مدارهای عصبی، انتقال‌دهنده‌های عصبی، التهاب و تغییرات ساختاری و عملکردی مغز ناشی می‌شود. پیشرفت‌های تصویربرداری عصبی، زیست‌شناسی مولکولی و ژنتیک، درک مبانی عصبی اختلال افسردگی اساسی (MDD) را تعمیق داده و راهکارهای درمانی جدیدی ارائه داده است. در این بخش، مکانیسم‌های عصبی افسردگی با استفاده بر شواهد جدید مورد بررسی قرار می‌گیرند.

اختلال در تنظیم انتقال‌دهنده‌های عصبی

فرضیه مونوآمین بر کمبود سروتونین (HT-5)، نوراپی‌نفرین و دوپامین تأکید دارد. کاهش سروتونین در قشر پیش‌پیشانی (PFC) و هیپوکامپ با خلق پایین و اختلال خواب مرتبط است. تصویربرداری PET کاهش اتصال گیرنده HT1A-5 را نشان داده و پلی‌مورفیسم ژن SERT (آل 5-HTTLPR) حساسیت به افسردگی را افزایش می‌دهد.

نوراپی‌نفرین، از لوکوس سرولئوس (LC)، برانگیختگی و توجه را تنظیم می‌کند و اختلال آن با خستگی و نقص شناختی همراه است. دوپامین در مسیر مزولیمبیک (VTA به NAC) انگیزه را کنترل کرده و کاهش آن موجب بی‌لذتی و کندی روانی-حرکتی می‌شود. این سیستم‌های مونوآمینرژیک



به صورت یکپارچه عمل کرده و در MDD مختل می‌شوند.

اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA)

استرس مزمن، محور HPA را بیش‌فعال کرده که به افزایش کورتیزول و نقص بازخورد گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید (GR) در MDD منجر می‌شود که به نوبه خود به کاهش حجم هیپوکامپ و اختلال در نورونز، حافظه و تنظیم خلق می‌انجامد. کورتیزول انعطاف‌پذیری سیناپسی را مختل کرده و شاخه‌زایی دندریتیک را در هیپوکامپ و PFC کاهش، اما در آمیگدال افزایش می‌دهد که پاسخ‌های عاطفی منفی را تشدید می‌کند. مهارکننده‌های کورتیزول به عنوان درمان بالقوه بررسی می‌شوند.

نقش التهاب عصبی و سیستم ایمنی

التهاب عصبی با افزایش سایتوکاین‌های التهاب‌زا مانند IL-6، TNF- α و CRP در MDD مرتبط است. این سایتوکاین‌ها متابولیسم سروتونین را از طریق فعال‌سازی آنزیم IDO مختل کرده و تولید کینورینین را افزایش می‌دهند. التهاب، همچنین نورونز و انعطاف‌پذیری سیناپسی را کاهش داده و به علائم شناختی و عاطفی کمک می‌کند. ارتباط سطوح بالای CRP با شدت افسردگی، پتانسیل درمان‌های ضدالتهابی را نشان می‌دهد.

تغییرات ساختاری و عملکردی مغز

تصویربرداری عصبی کاهش حجم هیپوکامپ را با سمیت گلوکوکورتیکوئیدی و نقص حافظه مرتبط می‌داند. قشر پیش‌پیشانی (vmPFC و dlPFC) کم‌فعالی و کاهش ماده خاکستری را نشان می‌دهد که به نقص در عملکرد اجرایی و تنظیم عاطفی منجر می‌شود. آمیگدال بیش‌فعال بوده و پاسخ‌های عاطفی

منفی را تقویت می‌کند. قشر سینگولت قدامی^۱ (ACC) نیز با کاهش حجم و فعالیت غیرطبیعی، پردازش استرس را مختل می‌کند.

🔗 نقش نوروزنز و انعطاف‌پذیری سیناپسی

کاهش فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز^۲ (BDNF) در هیپوکامپ و PFC، نوروزنز و انعطاف‌پذیری عصبی را در MDD مختل می‌کند. استرس و التهاب بیان BDNF را سرکوب کرده و آتروفی دندریتیک را سبب می‌شوند. SSRIها و کتامین با افزایش BDNF و تحریک بازسازی سیناپسی، این نقص را بهبود می‌دهند. کتامین از طریق فعال‌سازی مسیر mTOR و افزایش تراکم خارهای دندریتیک اثرات سریع خود را اعمال می‌کند.

🔗 نقش سروتونین در افسردگی

سروتونین (5-HT) نقش کلیدی در تنظیم خلق‌وخو، خواب و پاسخ عاطفی دارد. کاهش انتقال سروتونرژیک، مرتبط با تغییر در انتقال‌دهنده سروتونین (SERT) و گیرنده‌های 5-HT1A در اختلال افسردگی اساسی (MDD) شایع است. SSRIها مانند فلوکستین و سرتالین با افزایش سروتونین سیناپسی علائم را بهبود می‌بخشند و فرضیه سروتونرژیک را تأیید می‌کنند.

🔗 نقش نوراپی‌نفرین در افسردگی

نوراپی‌نفرین (NE)، ترشح‌شده از لوکوس سرولئوس (LC)، برانگیختگی و توجه را تنظیم می‌کند. اختلال در سیستم نورآدرنرژیک، با کاهش تنظیم گیرنده‌های آدرنرژیک، به خستگی و نقص شناختی در افسردگی منجر می‌شود.

-
1. Anterior cingulate cortex
 2. Brain-derived neurotrophic factor



مهارکننده‌های بازجذب نوراپی‌نفرین (NRIs) مانند ربوکستین و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین-نوراپی‌نفرین (SNRIها) مانند ونلافاکسین این نقص را هدف قرار داده و اثرات درمانی گسترده‌ای دارند.

نقش دوپامین در افسردگی

دوپامین در مسیر مزولیمبیک، از ناحیه تگمنتال شکمی (VTA) به هسته آکومبنس^۱ (NAC)، انگیزه و لذت را کنترل می‌کند. کاهش فعالیت دوپامینرژیک با بی‌لذتی (آن‌هدونیا) در MDD مرتبط است. داروهایی مانند بوپروپیون (NDRI) و کتامین که سیگنال‌دهی دوپامین را تعدیل می‌کنند، در درمان MDD مقاوم مؤثرند.

تعاملات مونوآمین‌ها در افسردگی

سروتونین، نوراپی‌نفرین و دوپامین به صورت شبکه‌ای عمل می‌کنند؛ سروتونین رهاسازی نوراپی‌نفرین و دوپامین را تعدیل می‌کند؛ نوراپی‌نفرین بر دوپامین در قشر پیش‌پیشانی (PFC) اثر می‌گذارد و دوپامین نیز پردازش پاداش را تحت تأثیر قرار می‌دهد. فرضیه یکپارچه مونوآمین بیان می‌کند که افسردگی از اختلال در این شبکه ناشی می‌شود و رویکردهای درمانی چندوجهی را توجیه می‌کند.

درمان افسردگی

درمان‌های دارویی افسردگی

داروهای ضدافسردگی با تعدیل سیستم‌های مونوآمینرژیک (سروتونین، نوراپی‌نفرین و دوپامین) اساس درمان دارویی افسردگی را تشکیل می‌دهند و

1. Nucleus Accumbens

بر اساس اثربخشی و تحمل‌پذیری بیمار انتخاب می‌شوند.

● مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIها)

SSRIها، شامل فلوکستین، سرتالین، اسیتالوپرام و پاروکستین، به دلیل ایمنی و اثربخشی، خط اول درمان MDD هستند. این داروها با مهار بازجذب سروتونین، انتقال سروتونرژیک را در قشر پیش‌پیشانی (PFC) و هیپوکامپ افزایش داده و خلق‌وخو را بهبود می‌بخشند. عوارض آنها شامل تهوع، اختلال عملکرد جنسی و بی‌خوابی است که معمولاً کاهش می‌یابد. عارضه نادر سندرم سروتونین نیازمند پایش است. متاآنالیزها ارجحیت SSRIها را در افسردگی متوسط تا شدید تأیید می‌کنند.

● مهارکننده‌های بازجذب سروتونین- نوراپی‌نفرین (SNRIها)

SNRIها، مانند ونلافاکسین و دولوکستین، با اثر بر سروتونین و نوراپی‌نفرین، برای افسردگی با علائم جسمی یا اضطراب مناسب‌اند. این داروها فعالیت نورآدرنرژیک را در ناحیه لوکوس سرولئوس و PFC تقویت کرده و توجه را بهبود می‌بخشند. ونلافاکسین ممکن است فشار خون را افزایش دهد و دولوکستین نیازمند احتیاط در بیماران کبدی است. کارآزمایی‌های بالینی اثربخشی SNRIها را در کاهش علائم و پیشگیری از عود نشان داده‌اند.

● داروهای ضد افسردگی غیرمعمول

بوپروپیون (NDRI) با تقویت دوپامین در مسیر مزولیمبیک، برای بی‌لذتی یا خستگی ناشی از SSRIها مناسب است و اختلال جنسی کمتری ایجاد می‌کند، اما در بیماران با سابقه تشنج منع مصرف دارد. میرتازاپین با آنتاگونیسم گیرنده‌های α_2 -آدرنرژیک و HT2-5، برای بی‌خوابی و کاهش وزن مؤثر است.



مداخلات روان‌درمانی

روان‌درمانی در افسردگی خفیف به‌تنهایی و در موارد شدید همراه با دارو استفاده می‌شود و جنبه‌های شناختی و عاطفی را هدف قرار می‌دهد.

• درمان شناختی-رفتاری (CBT)

CBT با اصلاح الگوهای فکری منفی و رفتارهای ناسازگار، مؤثرترین روان‌درمانی برای افسردگی است. تکنیک‌هایی مانند بازسازی شناختی و فعال‌سازی رفتاری، علائم را کاهش داده و متاآنالیزها اثربخشی مشابه با دارودرمانی در افسردگی خفیف تا متوسط را تأیید می‌کنند. CBT، همچنین با کاهش فعالیت آمیگدال و تقویت PFC، از عود نیز پیشگیری می‌کند.

• درمان بین‌فردی (IPT)

درمان بین‌فردی^۱ (IPT) با تمرکز بر تعارضات بین‌فردی و تغییرات زندگی، مهارت‌های ارتباطی را تقویت کرده و برای افسردگی مرتبط با رویدادهای اجتماعی مناسب است و کارآزمایی‌های بالینی اثربخشی آن را در بهبود عملکرد تأیید کرده‌اند.

• روان‌درمانی پویایی

روان‌درمانی پویایی تعارضات ناخودآگاه را بررسی کرده و در افسردگی مزمن یا هم‌ابتلائی با اختلالات شخصیت مؤثر است. این روش با افزایش خودآگاهی، انعطاف‌پذیری عاطفی را بهبود می‌بخشد.

درمان‌های نوین

درمان‌های نوین برای افسردگی مقاوم به درمان (TRD) پاسخ سریع و

1. Interpersonal Psychotherapy

گزینه‌های غیرسنتی ارائه می‌دهند.

• **کتامین و تعدیل گیرنده NMDA**

کتامین و اسکتامین، آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA، با افزایش گلوتامات و فعال‌سازی مسیر mTOR، انعطاف‌پذیری سیناپسی را تقویت می‌کنند. این داروها اثرات ضدافسردگی سریع (طرف چند ساعت) دارند و با افزایش BDNF و تراکم دندریتیک در PFC همراهند. عوارضی مانند تجزیه و افزایش فشار خون، استفاده از آنها را به محیط‌های کنترل‌شده محدود می‌کند.

• **تحریک مغناطیسی ترانس‌کرانیال (TMS)**

TMS با تعدیل تحریک‌پذیری قشر پیش‌پیشانی پشتی‌جانبی (dlPFC)، در افسردگی مقاوم به درمان مؤثر است و عوارض کمی مانند سردرد دارد. متاآنالیزها نرخ پاسخ ۳۰-۴۰ درصد را تأیید کرده و مکانیسم آن شامل تقویت اتصال PFC-آمیگدال است.

• **درمان مبتنی بر الکتروشوک (ECT)**

ECT در درمان افسردگی شدید یا روان‌پریشانه مؤثر است و با القای تشنج، نوروپلاستیسیته و BDNF را افزایش می‌دهد. نرخ پاسخ تا ۸۰ درصد است، اما اختلال شناختی گذرا استفاده از این روش را محدود می‌کند.

• **داروهای روان‌گردان و تعدیل سروتونرژیک**

سیلوسایبین با تقویت گیرنده 5-HT_{2A}، انعطاف‌پذیری سیناپسی و کاهش فعالیت شبکه حالت پیش‌فرض (DMN) را تقویت می‌کند. کارآزمایی‌های بالینی اثرات ضدافسردگی پایدار (تا ۶ ماه) را نشان داده‌اند، اما نیاز به مطالعات بیشتر برای ایمنی و کاربرد بالینی وجود دارد.



معیارهای تشخیصی برای افسردگی و سایر اختلالات خلقی

طبقه‌بندی DSM-5-TR

DSM-5-TR اختلالات خلقی را به اختلال افسردگی اساسی (MDD)، اختلال افسردگی مداوم (PDD) و اختلالات دوقطبی (نوع I و II) تقسیم می‌کند. MDD با حداقل پنج علامت در دو هفته، شامل خلق افسرده یا بی‌لذتی (آن‌هدونیا)، کاهش علاقه، تغییرات وزن/اشتها، بی‌خوابی/پر‌خوابی، برافروختگی/کندی روانی-حرکتی، خستگی، احساس بی‌ارزشی/گناه، کاهش تمرکز و افکار خودکشی تشخیص داده می‌شود که باید پریشانی یا اختلال عملکرد ایجاد کند و به شرایط پزشکی یا مصرف مواد مخدر نسبت داده نشود. تشخیص PDD نیازمند علائم مزمن‌تر، اما خفیف‌تر برای حداقل دو سال (یک سال در کودکان) است. اختلالات دوقطبی نوع I با شیدایی کامل و نوع II با هیپومانیا و افسردگی اساسی تعریف می‌شوند.

دستورالعمل‌های انجمن روانشناسی ایران (IPA)

IPA از DSM-5-TR پیروی می‌کند، اما تظاهرات جسمانی افسردگی (درد مزمن، خستگی و مشکلات گوارشی) را در ایران برجسته می‌کند، زیرا بیماران اغلب این علائم را به‌جای پریشانی عاطفی گزارش می‌دهند. استرس‌های روانی-اجتماعی مانند فشارهای اقتصادی و تغییرات خانوادگی به‌عنوان محرک‌های کلیدی شناخته شده و مشاوره مذهبی/معنوی به‌عنوان مکمل توصیه می‌گردد که با ارزش‌های جمع‌گرای ایرانی هم‌راستا است. این تطبیق‌ها تشخیص و پذیرش درمان را بهبود می‌بخشند.

دستورالعمل‌های درمانی برای افسردگی

درمان دارویی

انجمن روانشناسی آمریکا (APA) برای افسردگی خفیف تا متوسط روان‌درمانی یا دارودرمانی و برای موارد متوسط تا شدید دارودرمانی را توصیه می‌کند (APA, 2010). SSRIها مانند سرترالین و فلوکستین به دلیل اثربخشی و تحمل‌پذیری خط اول درمان هستند. در صورت پاسخ ناکافی، SNRIها مانند ونلافاکسین یا بوپروپیون پیشنهاد می‌شوند.

انجمن روانشناسی ایران (IPA) نیز SSRIها را تأیید کرده، اما به دلیل محدودیت دسترسی به داروهای جدیدتر، SNRIها یا نورتریپتیلین را با پایش عوارض پیشنهاد می‌دهد.

برای افسردگی مقاوم به درمان (TRD)، افزودن میرتازاپین، داروهای ضد روان‌پریشی آتیپیک (آریپیپرازول، کوئتیپین)، الکتروشوک‌درمانی (ECT) برای موارد شدید/روان‌پریشانه و کتامین/اسکتامین برای اثرات سریع توصیه می‌شود.

توصیه‌های روان‌درمانی

درمان شناختی-رفتاری (CBT) مؤثرترین رویکرد روان‌درمانی است که با بازسازی شناختی و فعال‌سازی رفتاری علائم را کاهش داده و از عود پیشگیری می‌کند. انجمن روانشناسی آمریکا (APA) درمان بین‌فردی (IPT) را برای مشکلات اجتماعی، رفتار دیالکتیکی (DBT) را برای تنظیم عاطفی و روان‌درمانی پویشی را برای موارد مزمن توصیه می‌کند (APA, 2010).

انجمن روانشناسی ایران (IPA) نیز بر CBT و درمان شناختی مبتنی بر ذهن‌آگاهی (MBCT) برای پیشگیری از عود و مشاوره خانواده برای انطباق فرهنگی تأکید دارد که حمایت اجتماعی و اثربخشی را در ایران بهبود می‌بخشد.



🩺 ملاحظات ویژه درمان افسردگی در جمعیت‌های خاص

انجمن روانشناسی آمریکا برای زنان باردار/پس از زایمان، SSRIهایی مانند سرتالین را با پایش خطرات جنینی توصیه می‌کند و انجمن روانشناسی ایران نیز بر IPT و حمایت خانوادگی تأکید دارد. در سالمندان، دوزهای پایین‌تر (مانند استالوپروام ۱۰ میلی‌گرم) به دلیل تغییرات فارماکوکینتیک پیشنهاد می‌شود. برای کودکان/نوجوانان، فلوکستین مورد تأیید قرار گرفته است، اما انجمن روانشناسی ایران، CBT را خط اول و دارودرمانی را برای موارد شدید توصیه می‌کند.

🩺 درمان‌های نوین در راهنماهای بالینی

انجمن روانشناسی آمریکا کتامین/اسکتامین را برای افسردگی مقاوم به درمان با نظارت دقیق و تحریک مغناطیسی ترانس‌کرانیال (TMS) را برای پاسخ ناکافی به داروها تأیید کرده است که با افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی و اتصال PFC-آمیگدال همراهند.

درمان‌های روان‌گردان (سیلوسابین) در حال بررسی بین‌المللی هستند و اثرات پایداری نشان داده‌اند، اما انجمن روانشناسی ایران به دلیل نیاز به تحقیقات محلی آنها را تأیید نکرده است. این پیشرفت‌ها به سمت تعدیل عصبی (نورومدولاسیون) و درمان‌های شخصی‌سازی شده پیش می‌روند.

— — منابع

1. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/?utm_source=chatgpt.com

2. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. Santomauro, Damian F et al. *The Lancet*, Volume 398, Issue 10312, 1700 – 1712.
3. Kakaei H, Maleki F, Biderafsh A, Valizadeh R, Mansournia MA, Pakzad I, Pakzad R. High prevalence of mental disorders: a population-based cross-sectional study in the city of Ilam, Iran. *Front Psychiatry*. 2023 Jun 13;14:1166692. doi: 10.3389/fpsy.2023.1166692. PMID: 37383610; PMCID: PMC10293629.
4. Hajebi, A., Hajiabadi, I.Z., Fendereski, A. et al. Prevalence of major depressive disorder in Iranian men from 2011 to 2022; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 25, 189 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06616-7>.
5. Bazargan M, Dehghani A, Ramezani MA, Ramezani A. Prevalence of depression among Iranian children and adolescents: An updated systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*. 2023 Oct 2;6(10):e1584. doi: 10.1002/hsr.2.1584. PMID: 37795313; PMCID: PMC10545890.
6. Amin-Esmaeili M, Shadloo B, Rahimi-Movaghar A, Samimi Ardestani SM, Hajebi A, Khatibzadeh S, Sharifi V, Samadi R, Yasamy MT, Zarghami M, Farzadfar F, Shahraz S. Major Depressive Disorder in Iran: Epidemiology, Health Care Provision, Utilization, and Challenges. *Arch Iran Med*. 2022 May 1;25(5):329-338. doi: 10.34172/aim.2022.54. PMID: 35943010; PMCID: PMC11904293.
7. Liu, J., Liu, Y., Ma, W. et al. Temporal and spatial trend analysis of all-cause depression burden based on Global Burden of Disease (GBD) 2019 study. *Sci Rep* 14, 12346



- (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62381-9>.
8. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>
 9. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (Accessed 4 March 2023).
 10. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford HA, Harris MG. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord.* 2017;219:86–92.
 11. Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol Med.* 2018;48(9):1560-1571.
 12. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*, Volume 9, Issue 2, 137 – 150.
 13. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. Santomauro, Damian F et al. *The Lancet*, Volume 398, Issue 10312, 1700 – 1712.
 14. Gharraee B, Zahedi Tajrishi K, Sheybani F, Tahmasbi N, Mirzaei M, Farahani H, Naserbakht M. Prevalence of major depressive disorder in the general population of Iran: A systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran.* 2019 Dec 25;33:151. doi: 10.34171/

- mjiri.33.151. PMID: 32280657; PMCID: PMC7137832.
15. Shafiee A, Soltani H, Teymouri Athar MM, Jafarabady K, Mardi P. The prevalence of depression and anxiety among Iranian people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Oct;78:104922. doi: 10.1016/j.msard.2023.104922. Epub 2023 Aug 5. PMID: 37597350.
 16. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res*. 2020 Jul;126:134-140. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.08.002. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31439359.
 17. Amin-Esmaeili M, Shadloo B, Rahimi-Movaghar A, Samimi Ardestani SM, Hajebi A, Khatibzadeh S, Sharifi V, Samadi R, Yasamy MT, Zarghami M, Farzadfar F, Shahraz S. Major Depressive Disorder in Iran: Epidemiology, Health Care Provision, Utilization, and Challenges. *Arch Iran Med*. 2022 May 1;25(5):329-338. doi: 10.34172/aim.2022.54. PMID: 35943010; PMCID: PMC11904293.
 18. Pouretemad HR, Naghavi HR, Malekafzali H, Noorbala AA, Davidian H, Ghanizadeh A, Mohammadi M-R, Bagheri Yazdi SA, Rahgozar M, Alaghebandrad J, Amini H, Razzaghi EM, Mesgarpour B, Ghaemi SN. Prevalence of Mood Disorders in Iran. *Iran J Psychiatry*. 1;1(2):59-64.
 19. Zahra JaafariAkram FarhadiFaramarz Amin LariFatemeh Sadat MousaviHadis MoltafetElaheh DashtiMaryam Marzbanet al. Prevalence of Depression in Iranian College Students: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 15(1):e101524. <https://doi.org/10.5812/ijpbs.101524>.



اختلال استرس پس از سانحه (PTSD)

اختلال استرس پس از سانحه^۱ (PTSD) یک بیماری روانپزشکی پیچیده است که پس از مواجهه با رویدادهای آسیب‌زا مانند جنگ، بلایای طبیعی یا خشونت بین‌فردی ایجاد می‌شود. این اختلال با علائم خاطرات مزاحم، بیش‌انگیختگی، بی‌حسی عاطفی و رفتارهای اجتنابی مشخص می‌گردد و عملکرد روزانه را مختل می‌کند. شیوع جهانی آن تحت تأثیر عوامل اجتماعی-فرهنگی و ژئوپلیتیکی است. در ایران، جنگ، بلایای طبیعی و ناآرامی‌های اجتماعی الگوهای خاصی از PTSD را شکل داده‌اند. این فصل به تحلیل جامع این اختلال می‌پردازد.

اپیدمیولوژی PTSD

شیوع مادام‌العمر PTSD در سطح جهانی حدود ۳/۹ درصد و شیوع ۱۲ ماهه آن ۱/۱ درصد است. این نرخ‌ها در جمعیت‌های پرخطر مانند جانبازان (تا ۲۰ درصد) و قربانیان تجاوز جنسی (تا ۵۰ درصد) افزایش می‌یابد. در کشورهایی با درآمد بالا، نرخ‌های بالاتر به دلیل تشخیص بهتر گزارش می‌شود. در اروپا، شیوع ۱-۴ درصد و در مناطق جنگی آسیا و آفریقا تا ۳۰-۱۵ درصد متغیر است. بر اساس یک مطالعه مرور سیستماتیک و فراتحلیل که در سال‌های ۲۰۱۹ تا

1. Post-traumatic stress disorder

۲۰۲۴ انجام شده، شیوع PTSD در جمعیت ایرانی به طور میانگین ۳۱.۸۷ درصد برآورد شده است. این تحقیق که شامل تحلیل ۱۵ مقاله با مجموع ۹۸۶۸ شرکت‌کننده بود، نشان داد شیوع PTSD در مردان جوان ایرانی نسبت به زنان اندکی بیشتر است. همچنین، طی این بازه زمانی، کاهش معناداری در میزان شیوع PTSD مشاهده نشده است که نشان‌دهنده پایداری یا حتی وخامت وضعیت سلامت روان در این زمینه است.

عوامل خطر PTSD

زنان با نسبت ۲:۱ به دلیل خشونت جنسی و فشارهای جنسیتی آسیب‌پذیرترند. وضعیت اجتماعی اقتصادی پایین، ترومای مکرر، ناملایمات کودکی و پلی‌مورفیسم ژن FKBP5 خطر را افزایش می‌دهند. همه‌گیری کووید-۱۹ شیوع PTSD را تا ۷ درصد در برخی مناطق بالا برد. این اختلال در جمعیت‌های پرخطر، از جمله جانبازان نظامی (۳۰-۱۰ درصد)، پناهندگان (۴۰-۳۰ درصد) و بازماندگان خشونت بین‌فردی (۵۰-۲۰ درصد) شیوع بالایی دارد.

بلايای طبیعی مانند سونامی ۲۰۰۴ نرخ‌های ۴-۳۰ درصد را نشان داد. در ایران، ۲۵-۳۵ درصد از جانبازان جنگ ایران و عراق به PTSD مزمن با هم‌ابتلائی با افسردگی (۵۰ درصد) و اضطراب (۴۰ درصد) مبتلا هستند. زلزله‌های بم (۲۰۰۳) و کرمانشاه (۲۰۱۷) شیوع بیش از ۳۰ و ۲۰ درصد را در بازماندگان نشان داد. خشونت بین‌فردی، به‌ویژه در زنان و کودکان، نرخ‌های ۳۰-۵۰ درصد را ایجاد می‌کند.

ملاحظات فرهنگی و اجتماعی

در ایران، بیماران PTSD اغلب علائم جسمانی مانند درد مزمن یا مشکلات گوارشی



را گزارش می‌کنند که با الگوهای جسمانی‌سازی منطقه‌ای هم‌راستا است. حمایت خانوادگی و مکانیسم‌های مذهبی (دعا و مراسم‌های دینی) علائم را کاهش می‌دهند، اما انگ اجتماعی و کمبود آگاهی، تشخیص و درمان را به تأخیر می‌اندازند.

نوروفیزیولوژی PTSD

PTSD یک بیماری روانپزشکی است که پس از مواجهه با ترومای شدید ایجاد می‌شود و با علائم تجربه مجدد، بیش‌انگیختگی، اجتناب و اختلالات شناختی-خلقی مشخص می‌گردد. این اختلال از لحاظ نوروفیزیولوژیک نتیجه نقص در پردازش حافظه عاطفی، تنظیم استرس و تعامل ناکارآمد مناطق مغزی کلیدی مانند آمیگدال، قشر پیش‌پیشانی (PFC)، هیپوکامپ و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) است. این فصل به بررسی مکانیسم‌های نوروفیزیولوژیک PTSD، شامل تروما، تغییرات ساختاری و عملکردی مغز، سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی و پردازش حافظه می‌پردازد.

نوروفیزیولوژی پردازش تروما

• اختلال در محور هیپوتالاموس هیپوفیز آدرنال (HPA)

محور HPA پاسخ استرس را از طریق ترشح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) و کورتیزول تنظیم می‌کند. در PTSD، این محور با سطوح پایه کورتیزول پایین‌تر و افزایش حساسیت بازخورد منفی گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید، دچار هیپوکورتیزولیسیم پارادوکسیکال می‌شود. این حالت با افزایش CRH در آمیگدال و هیپوتالاموس همراه است که بیش‌انگیختگی، هوشیاری مفرط و نقص در خاموش‌سازی ترس را تشدید می‌کند.

• آمیگدال و شرطی‌سازی ترس

آمیگدال، به‌ویژه هسته مرکزی و بازولترال، در پردازش عاطفی و شرطی‌سازی ترس نقش دارد. بیش‌فعالی آمیگدال در PTSD که در مطالعات fMRI گزارش شده، به پاسخ‌های ترس اغراق‌آمیز، درک مداوم تهدید و واکنش‌های خودمختار مانند تاکی‌کاردی منجر می‌شود. نقص در خاموش‌سازی ترس، ناشی از تقویت سیناپسی در مسیرهای آمیگدال، خاطرات تروماتیک را پایدار می‌کند. استرس مزمن با افزایش شاخه‌زایی دندریتیک این الگو را تشدید می‌کند. تغییرات حجمی متناقض (هایپرتروفی یا آتروفی) به نوع تروما بستگی دارد.

• قشر پیش‌پیشانی (PFC) و تنظیم عاطفی

قشر پیش‌پیشانی شکمی‌میانی (vmPFC) با مهار آمیگدال، خاموش‌سازی ترس و تنظیم عاطفی را تسهیل می‌کند. در PTSD، کاهش فعالیت و حجم vmPFC توانایی سرکوب پاسخ‌های ترس را مختل می‌کند. نقص در قشر پیش‌پیشانی پشتی‌جانبی (dlPFC) نیز به کاهش عملکرد اجرایی و تمرکز منجر می‌شود. کاهش اتصال vmP-FC آمیگدال بیش‌انگیختگی و رفتارهای اجتنابی را پایدار می‌کند.

• هیپوکامپ و پردازش حافظه

هیپوکامپ که در تثبیت حافظه رویدادی و پردازش زمینه‌ای نقش دارد، در PTSD کاهش حجم نشان می‌دهد، به‌ویژه در شکنج دندانه‌ای با سمیت گلوکوکورتیکوئیدی مرتبط است. این آتروفی تمایز بین زمینه‌های ایمن و تهدیدکننده را مختل کرده و به فلش‌بک‌ها و تعمیم ترس منجر می‌شود. نقص در بازیابی حافظه زمینه‌ای نیز یادآوری پراکنده رویدادهای تروماتیک را تشدید می‌کند.



• یکپارچگی ماده سفید

کاهش یکپارچگی در مسیرهای فورنیکس و سینگولوم هماهنگی شبکه‌های تنظیم ترس و حافظه را مختل می‌کند.

• سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی

• اختلال گلوتاماترژیک و GABAergic

بیش‌فعالی گلوتاماترژیک در آمیگدال و هیپوکامپ به سمیت تحریکی و تثبیت خاطرات تروماتیک کمک می‌کند. کاهش انتقال GABAergic، به‌ویژه از طریق کم‌فعالیتی اینترنورون‌های پاروآلبومین، مهار آمیگدال را کاهش داده و بیش‌انگیختگی را تشدید می‌کند. مطالعات MRS کاهش GABA را در قشر اینسولار و PFC تأیید کرده‌اند.

• سیستم نورآدرنژیک

بیش‌فعالی نوراپی‌نفرین از لوکوس سرولئوس (LC) هوشیاری مفرط، پاسخ‌های شروع اغراق‌آمیز و اختلالات خواب را تقویت می‌کند. مهارکننده‌های آدرنژیک مانند پرازوسین این اثرات را تعدیل می‌کنند.

• تغییرات سروتونرژیک و دوپامینرژیک

کاهش سروتونین (HT-5) در مسیرهای رافه به PFC و آمیگدال با بی‌ثباتی خلقی و اضطراب مرتبط است. پلی‌مورفیسم ژن SERT (SLC6A4) این آسیب‌پذیری را تشدید می‌کند. اختلال دوپامینرژیک در مسیر مزولیمبیک به بی‌لذتی و کاهش انگیزه منجر می‌شود.

• مداخلات روان‌درمانی و دارویی PTSD

PTSD با علائم تجربه مجدد، بیش‌انگیختگی، اجتناب و اختلالات شناختی- خلقی

مستلزم روان‌درمانی و درمان دارویی است. این فصل به بررسی مداخلات روان‌درمانی مؤثر در پردازش حافظه تروماتیک و خاموش‌سازی ترس و درمان‌های دارویی هدف‌مند برای تنظیم سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی و بهبود علائم می‌پردازد.

مداخلات روان‌درمانی

روان‌درمانی خط اول درمان PTSD، به‌ویژه در شدت خفیف تا متوسط، است که با هدف اصلاح پردازش حافظه، خاموش‌سازی ترس و تنظیم عاطفی اثربخشی بالایی دارد.

• درمان شناختی رفتاری متمرکز بر تروما (CBT-T)

درمان شناختی-رفتاری (CBT) با اصلاح شناخت‌های ناسازگار مانند سرزنش خود یا احساس خطر مداوم، یکی از مؤثرترین رویکردهای درمانی برای PTSD است. مواجهه طولانی‌مدت، شاخه‌ای از CBT، با مواجهه تدریجی با محرک‌های تروماتیک در محیط امن، پاسخ‌های ترس را خاموش کرده و پردازش عاطفی را تسهیل می‌کند. کارآزمایی‌های باینی نشان‌دهنده کاهش ۶۰-۷۰ درصد علائم تجربه مجدد و بیش‌انگیزگی و بهبود عملکرد نسبت به گروه کنترل هستند. این روش با کاهش بیش‌فعالی آمیگدال و تقویت کنترل قشر پیش‌پیشانی (PFC) عمل می‌کند.

• درمان پردازش شناختی (CPT)

درمان پردازش شناختی^۲ (CPT) با بازسازی باورهای ناکارآمد مرتبط با تروما مانند گناه یا شرم، انعطاف‌پذیری عاطفی را بازمی‌گرداند. در این رویکرد، از طریق نوشتن روایت تروما، تحریف‌های شناختی بیمار

1. Prolonged Exposure

2. Cognitive Processing Therapy



بهبود می‌یابند. متاآنالیزها اثربخشی CPT را در کاهش علائم افسردگی و PTSD، به‌ویژه در ترومای پیچیده یا احساس گناه شدید، با نتایج مشابه مواجهه طولانی‌مدت تأیید کرده‌اند.

- **حساسیت‌زدایی و پردازش مجدد از طریق حرکات چشم (EMDR)**
EMDR با تحریک دوطرفه (حرکات چشم یا ضربه‌های ریتمیک) پردازش مجدد خاطرات تروماتیک را تسهیل کرده و پریشانی عاطفی را کاهش می‌دهد. این روش با افزایش تثبیت حافظه و کاهش فعالیت آمیگدال عمل می‌کند. کارآزمایی‌ها بهبود ۷۰ درصدی علائم را طی ۸-۱۲ جلسه نشان داده‌اند، با اثربخشی قابل‌مقایسه با CBT، به‌ویژه برای بیمارانی که مواجهه مستقیم را تحمل نمی‌کنند.

- **روان‌درمانی پویای متمرکز بر تروما**
روان‌درمانی پویا با کاوش تعارضات ناخودآگاه و احساسات حل‌نشده، امنیت عاطفی را بازسازی می‌کند. این روش در PTSD پیچیده (مانند ترومای کودکی) یا با هم‌ابتلایی اختلالات شخصیت مؤثر است و تقویت خودآگاهی، رویکردهای ساختاریافته را تکمیل می‌کند.

- **گروه‌درمانی و مداخلات حمایتی**
گروه‌درمانی با ایجاد حمایت اجتماعی، انزوا را کاهش داده و اعتماد بین‌فردی را بازسازی می‌کند. این روش در جانبازان، پناهندگان و بازماندگان بلایا با ارتقای مهارت‌های مقابله‌ای، علائم اجتناب را بهبود می‌بخشد.

مداخلات دارویی

دارودرمانی برای PTSD متوسط تا شدید یا با هم‌ابتلایی‌هایی مانند افسردگی و اضطراب توصیه می‌شود و سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی مختل‌شده را هدف قرار می‌دهد.

● مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIها)

SSRIها، مانند سرتالین و پاروکستین، خط اول درمان دارویی هستند و با افزایش سروتونین در PFC و آمیگدال، خلق‌وخو، بیش‌انگیزگی و افکار مزاحم را بهبود می‌بخشند. متاآنالیزها نرخ پاسخ ۶۰-۵۰ درصدی را با اثربخشی بیشتر در زنان و موارد مزمن تأیید کرده‌اند. عوارض این داروها شامل تهوع و اختلال جنسی است که معمولاً کاهش می‌یابد.

● مهارکننده‌های بازجذب سروتونین نوراپی‌نفرین (SNRIها)

ونلافاکسین با تقویت سروتونین و نوراپی‌نفرین، علائم PTSD و اضطراب را کاهش می‌دهد و برای بیمارانی با افسردگی یا پاسخ ناکافی به SSRIها مناسب است. پایش فشار خون به دلیل اثرات نورآدرنرژیک ضروری است.

● آنتاگونیست‌های آلفا-۱ آدرنرژیک

پروزوسین با مهار بیش‌فعالی نورآدرنرژیک در لوکوس سرولئوس، کابوس‌های تروماتیک و اختلالات خواب را کاهش می‌دهد و بهبود ۷۰-۵۰ درصد در کیفیت خواب را، به‌ویژه در جانبازان نشان می‌دهد. افت فشار خون عارضه اصلی است که نیاز به تنظیم دوز دارد.

● داروهای ضد روان‌پریشی غیر معمول

ریسپریدون و کوئتیاپین به‌عنوان درمان کمکی در PTSD مقاوم یا بی‌قراری شدید استفاده می‌شوند و بیش‌انگیزگی را تثبیت می‌کنند. عوارض متابولیک مانند افزایش وزن کاربرد آن‌ها را محدود می‌کند.

● تعدیل‌کننده‌های گلوتاماترژیک

کتامین، آنتاگونیست NMDA، با افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی اثرات سریع ضدافسردگی و ضداضطرابی دارد و در PTSD مقاوم به درمان یا با خطر خودکشی مؤثر است. اسکتامین داخل‌بینی نیز در حال



بررسی است. دی سیکلوسرین (DCS) با تقویت یادگیری خاموشی در کنار CBT نتایج متفاوتی دارد و نیازمند مطالعه بیشتر است.

• مسدودکننده‌های بتا

پروپرانولول با کاهش پاسخ‌های فیزیولوژیک در فاز حاد پس از تروما بررسی شده، اما اثربخشی آن به‌عنوان درمان اصلی تأیید نشده است.

• بنزودیازپین‌ها

بنزودیازپین‌ها به‌دلیل خطر وابستگی و عدم تأثیر بر علائم مرکزی PTSD توصیه نمی‌شوند. استفاده کوتاه‌مدت در اضطراب حاد ممکن است، اما محدود است.

🔧 درمان‌های یکپارچه و نوظهور

• مداخلات ذهن‌آگاهی و یوگا

ذهن‌آگاهی و یوگا با کاهش فعالیت آمیگدال و تقویت PFC، تنظیم عاطفی را بهبود می‌بخشند و به‌عنوان مکمل CBT مؤثر هستند.

• نوروفیدبک و تعدیل عصبی

نوروفیدبک با تنظیم امواج مغزی و تحریک مغناطیسی ترانس‌کرانیال (TMS) با هدف‌گذاری dlPFC در PTSD مقاوم نویدبخش هستند. تحریک عمیق مغز (DBS) نیز در حال بررسی است، اما شواهد محدود است. این بررسی نشان می‌دهد که ترکیب روان‌درمانی‌های مبتنی بر شواهد مانند CBT، EMDR و CPT با درمان‌های دارویی نظیر SSRIها، SNRIها و پرازوسین، همراه با رویکردهای نوظهور مانند ذهن‌آگاهی و نوروفیدبک، بهترین نتایج را در مدیریت PTSD ارائه می‌دهد. انتخاب درمان باید بر اساس شدت علائم، هم‌ابتلائی‌ها و ترجیحات بیمار باشد.

مروری بر آخرین دستورالعمل‌های تشخیص و درمان PTSD

دستورالعمل‌های بین‌المللی و بومی، چارچوبی جامع برای تشخیص و مدیریت PTSD ارائه می‌دهند که بر معیارهای تشخیصی دقیق، روان‌درمانی مبتنی بر شواهد، درمان‌های دارویی مؤثر و رویکردهای نوظهور تمرکز دارد. این مرور به بررسی این دستورالعمل‌ها با تأکید بر تطبیق‌های بومی در ایران می‌پردازد.

تشخیص و ارزیابی PTSD

معیارهای تشخیصی DSM-5-TR (APA, 2022) و ICD-11 (WHO, 2019)، PTSD را با علائم تجربه مجدد، اجتناب، تغییرات شناختی خلقی و بیش‌انگیختگی تعریف می‌کنند. دستورالعمل VA/DoD (۲۰۱۷) ابزارهای تشخیصی مانند مقیاس بالینی اداره‌شده برای PTSD (CAPS-5) و چک‌لیست PTSD (PCL-5) را برای ارزیابی دقیق توصیه می‌کند.

در ایران، این معیارها با توجه به تظاهرات جسمانی و تروماهای بومی مانند جنگ و زلزله تطبیق یافته‌اند که در مطالعات محلی برجسته شده‌اند.

روان‌درمانی

دستورالعمل‌های VA/DoD و WHO درمان شناختی-رفتاری (CBT)، شامل مواجهه طولانی‌مدت و درمان پردازش شناختی (CPT) و همچنین، حساسیت‌زدایی و پردازش مجدد از طریق حرکات چشم (EMDR) را به‌عنوان خط اول درمان توصیه می‌کنند. این رویکردها با اصلاح شناخت‌های ناسازگار، خاموش‌سازی ترس و پردازش حافظه تروماتیک اثربخشی بالایی دارند.

در ایران، گروه‌درمانی و مداخلات فرهنگی مانند مشاوره مذهبی با این روش‌ها ادغام شده‌اند تا پاسخگوی نیازهای بومی باشند.



دارو دارویی

WHO و VA/DoD مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIها) مانند سرتراپین و پاروکستین و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین-نوراپی نفرین (SNRIها) مانند ونلافاکسین را به‌عنوان خط اول درمان دارویی تأیید می‌کنند که با تنظیم سروتونین و نوراپی نفرین علائم خلقی و بیش‌انگیختگی را بهبود می‌بخشند (VA/DoD, 2017; WHO, 2013). بنزودیازپین‌ها به‌دلیل خطر وابستگی و عدم تأثیر بر علائم مرکزی منع شده‌اند. در ایران، پرازوسین برای کاهش کابوس‌های تروماتیک و داروهای کمکی برای موارد شدید توصیه می‌شود.

درمان‌های نوین

دستورالعمل‌های VA/DoD و WHO از مداخلات ذهن‌آگاهی و تحریک مغناطیسی ترانس‌کرنیال (TMS) به‌عنوان رویکردهای مکمل حمایت می‌کنند که تنظیم عاطفی و فعالیت قشر پیش‌پیشانی را بهبود می‌بخشند. درمان با MDMA نیز به‌عنوان روشی در حال بررسی برای افزایش پردازش عاطفی مطرح است.

در ایران، مداخلات معنوی و فرهنگی به‌عنوان مکمل‌های درمانی مورد تأکید قرار گرفته‌اند که در راستای ارزش‌های بومی اثربخشی نشان داده‌اند. این دستورالعمل‌ها نشان‌دهنده رویکردی یکپارچه برای مدیریت PTSD هستند که با ترکیب تشخیص دقیق، روان‌درمانی مبتنی بر شواهد، درمان‌های دارویی مؤثر و مداخلات نوظهور، بهبود علائم و کیفیت زندگی بیماران را هدف قرار می‌دهند. تطبیق‌های بومی در ایران پاسخگویی به نیازهای خاص جمعیت را تقویت کرده است.

1. Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ, Karam EG, Meron Ruscio A, Benjet C, Scott K, Atwoli L, Petukhova M, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bunting B, Ciutan M, de Girolamo G, Degenhardt L, Gureje O, Haro JM, Huang Y, Kawakami N, Lee S, Navarro-Mateu F, Pennell BE, Piazza M, Sampson N, Ten Have M, Torres Y, Viana MC, Williams D, Xavier M, Kessler RC. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med*. 2017 Oct;47(13):2260-2274. doi: 10.1017/S0033291717000708. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28385165; PMCID: PMC6034513.
2. Imani A, Molavynejad S, Khademi M, Adineh M, Shafiei E, Savaie M. Epidemiology of Post-traumatic Stress Disorder in Iranian Population From 2019 to 2024: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Iran Med*. 2024 Oct 1;27(10):588-594. doi: 10.34172/aim.31230. Epub 2024 Oct 1. PMID: 39492566; PMCID: PMC11532654.
3. Sareen J. Posttraumatic stress disorder in adults: impact, comorbidity, risk factors, and treatment. *Can J Psychiatry*. 2014 Sep;59(9):460-7. doi: 10.1177/070674371405900902. PMID: 25565692; PMCID: PMC4168808.
4. Lawrence S, Scofield RH. Post traumatic stress disorder associated hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and physical illness. *Brain Behav Immun Health*. 2024 Aug 20;41:100849. doi: 10.1016/j.bbih.2024.100849. PMID: 39280087; PMCID: PMC11401111.
5. Ousdal, O.T., Milde, A.M., Hafstad, G.S. et al. The association of PTSD symptom severity with amygdala



- nuclei volumes in traumatized youths. *Transl Psychiatry* 10, 288 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00974-4>.
6. Vasterling, Jennifer J., and Gabriel S. Walt, 'Neuropsychology of Posttraumatic Stress Disorder', in Michael L. Alosco, and Robert A. Stern (eds), *The Oxford Handbook of Adult Cognitive Disorders*, Oxford Library of Psychology (2019; online edn, Oxford Academic, 9 May 2019), <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780190664121.013.13>, accessed 19 Apr. 2025.
7. Schrader C, Ross A. A Review of PTSD and Current Treatment Strategies. *Mo Med.* 2021 Nov-Dec; 118(6):546-551. PMID: 34924624; PMCID: PMC8672952.
8. <https://www.apa.org/ptsd-guideline>.

اختلال وسواسی جبری (OCD)

اختلال وسواسی جبری^۱ (OCD) یک بیماری مزمن عصبی روانپزشکی است که با افکار مزاحم (وسواس) و رفتارهای تکراری یا اعمال ذهنی (اجبار) برای کاهش اضطراب مشخص می‌شود. این اختلال که در DSM-5-TR در طیف وسواسی-جبری طبقه‌بندی شده، کیفیت زندگی و عملکرد اجتماعی شغلی را به‌طور قابل‌توجهی مختل می‌کند (APA, 2022). این فصل به بررسی اپیدمیولوژی جهانی و محلی OCD، تفاوت‌های فرهنگی، هم‌ابتلائی و عوامل خطر می‌پردازد تا راهنمایی مبتنی بر شواهد برای متخصصان ارائه دهد.

اپیدمیولوژی جهانی OCD، شیوع و الگوهای سنی-جنسیتی

OCD شیوع مادام‌العمر ۲-۳ درصد دارد و نرخ ۱۲ ماهه آن حدود ۱-۱/۵ درصد است. شروع بیماری معمولاً دو‌قله‌ای است با میانگین سنی ۱۹/۵ سال است: اواخر کودکی یا اوایل نوجوانی (۱۰-۱۲ سال) و اوایل بزرگسالی (۱۹-۲۵ سال). مردان اغلب شروع زودتر دارند و زنان در بزرگسالی مبتلا می‌شوند که ممکن است به عوامل هورمونی یا اجتماعی مربوط باشد. شدت علائم در زنان گاهی به‌دلیل هم‌ابتلائی با افسردگی یا فشارهای اجتماعی بیشتر است.

1. Obsessive compulsive disorder



شیوع در آمریکای شمالی و اروپا (۲-۲/۵ درصد) بالاتر از آسیا و آمریکای لاتین (۱/۵-۲ درصد) گزارش شده که به دسترسی تشخیصی و تفاوت‌های فرهنگی در ابراز علائم نسبت داده می‌شود. در آفریقا، داده‌ها محدود است، اما شیوع در مناطق شهری (تا ۲ درصد) بیشتر است. عوامل ژنتیکی (مانند پلی‌مورفیسم‌های COMT و SLC6A4) و محیطی در این تنوع نقش دارند.

هم‌ابتدایی و عوامل خطر

حدود ۳۰-۵۰ درصد از بیماران مبتلا به OCD به افسردگی اساسی (MDD)، ۴۰-۲۵ درصد به اختلالات اضطرابی (مانند GAD یا فوبیا) و ۱۰-۲۰ درصد به اختلالات تیک (مانند سندرم تورت) مبتلا هستند. عوامل خطر شامل سابقه خانوادگی (خطر ۴-۸ برابری در خویشاوندان درجه اول)، ترومای کودکی و استرس‌های حاد هستند. استعداد ژنتیکی همراه با محرک‌های محیطی شدت و شروع OCD را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

اپیدمیولوژی OCD در ایران

مطالعات در ایران شیوع مادام‌العمر OCD را ۱/۸-۳ درصد و نرخ ۱۲ ماهه را حدود ۱/۵ درصد تخمین زده‌اند که با میانگین جهانی هم‌خوانی دارد. شیوع در مناطق شهری به دلیل آگاهی بیشتر و استرس‌های مدرن تا ۲/۵ درصد بالاتر از مناطق روستایی (حدود ۱ درصد) است. جوانان و دانشجویان با شیوع ۵-۸ درصد بار بالاتری را تجربه می‌کنند که به فشارهای تحصیلی و تغییرات فرهنگی نسبت داده می‌شود. شروع OCD در ایران نیز دوقله‌ای است، با موارد شایع‌تر کودکی در پسران و بزرگسالی در زنان.

تأثیرات فرهنگی و نشانه‌شناسی

OCD در ایران تحت تأثیر فرهنگ و ارزش‌های مذهبی است. وسواس‌های مذهبی (مانند ترس از گناه یا ناپاکی) و مرتبط با آلودگی (مانند شستشوی مکرر) شایع‌تر از غرب هستند و منعکس‌کننده اهمیت طهارت در فرهنگ اسلامی‌اند. این تظاهرات گاهی با اعمال مذهبی عادی اشتباه گرفته می‌شوند و تشخیص را پیچیده می‌کنند. اجبارهای ذهنی مانند شمارش یا دعا نیز برجسته‌اند.

افسردگی در ۴۰-۵۰ درصد و اختلالات اضطرابی در ۳۰-۲۰ درصد بیماران ایرانی دیده می‌شود. تجمع خانوادگی (تا ۱۰ درصد در خویشاوندان درجه اول) نقش وراثت را تأیید می‌کند. عوامل خطر شامل استرس‌های اجتماعی-اقتصادی، ترومای جمعی (مانند جنگ یا زلزله) و انتظارات خانوادگی می‌شوند که با انگ اجتماعی و کمبود آگاهی تشدید می‌شوند. این بررسی نشان می‌دهد که OCD یک اختلال شایع با تأثیرات فرهنگی و بومی قابل توجه است. درک اپیدمیولوژی و تظاهرات آن در ایران و جهان برای طراحی مداخلات هدفمند و کاهش موانع تشخیص و درمان ضروری است.

اختلال وسواسی-جبری (OCD): مدارهای عصبی درگیر

پیشرفت‌های تصویربرداری عصبی، مدارهای مغزی دخیل در پاتوفیزیولوژی OCD را روشن کرده‌اند. این فصل به بررسی جامع مدارهای قشری استریاتال تالاموکورتيکال (CSTC)، شبکه‌های عصبی گسترده‌تر و یافته‌های تصویربرداری می‌پردازد تا مکانیسم‌های علائم OCD را تحلیل کرده و مبنایی برای مداخلات هدفمند ارائه دهد.



• مدارهای قشری استریاتال تالاموکورتیکال (CSTC)

مدارهای CSTC، حلقه‌های عصبی کلیدی متصل‌کننده قشر، استریاتوم، تالاموس و قشر مغز، در تنظیم رفتار هدفمند، شناخت و پاسخ‌های عاطفی نقش دارند. اختلال در مسیر مستقیم و غیرمستقیم این مدارها با تداوم وسواس‌ها و اجبارها مرتبط است.

• قشر اوربیتوفرونتال (OFC)

قشر اوربیتوفرونتال^۱ (OFC) در تصمیم‌گیری و ارزیابی پاداش دخیل است. بیش‌فعالی OFC که در مطالعات fMRI گزارش شده، ادراک اغراق‌آمیز خطر را نشان می‌دهد و به وسواس‌هایی مانند ترس از آلودگی یا آسیب منجر می‌شود. این بیش‌فعالی اجبارهایی مانند شست‌وشو یا بررسی را برای کاهش اضطراب تحریک می‌کند. کاهش مهار OFC توسط سایر نواحی قشری، حلقه‌های بازخورد ناسازگار را تقویت می‌کند.

• قشر سینگولت قدامی (ACC)

قشر سینگولت قدامی^۲ (ACC) در نظارت بر تعارض و تنظیم عاطفی نقش دارد. افزایش فعالیت ناحیه پشتی (dACC) که در مطالعات PET با متابولیسم بالای گلوکز تأیید شده، با حساسیت مفرط به خطاها و احساس "نادرست بودن" مرتبط است و بیماران را به اجبار سوق می‌دهد. این بیش‌فعالی به نقص در تنظیم بالا به پایین توسط قشر پیش‌پیشانی (PFC) وابسته است.

• عقده‌های قاعده‌ای (هسته دمدار و پوتامن)

عقده‌های قاعده‌ای در شکل‌گیری عادات نقش دارند. بیش‌فعالی هسته دمدار در مسیر مستقیم CSTC، رفتارهای تکراری را تقویت

1. Orbitofrontal cortex
2. Anterior cingulate cortex

می‌کند. کاهش مهار در مسیر غیرمستقیم، تعادل فعال‌سازی و سرکوب رفتار را مختل کرده و اجبار را تثبیت می‌کند. تصویربرداری ساختاری افزایش حجم ماده خاکستری در استریاتوم را نشان می‌دهد که با شدت علائم هم‌بستگی دارد.

• تالاموس

تالاموس اطلاعات حسی و حرکتی را بین قشر و استریاتوم منتقل می‌کند. بیش‌فعالی تالاموس که در مطالعات PET و fMRI مشاهده شده، حلقه‌های بازخورد مکرر را تسهیل کرده و خاموش‌سازی پاسخ‌های اجباری را دشوار می‌کند.

اتصال عملکردی و اختلال در تنظیم شبکه

• حلقه فرونتو-استریاتال

حلقه فرونتو-استریاتال، شامل اتصالات بین PFC و استریاتوم، در مهار پاسخ و انعطاف‌پذیری شناختی نقش دارد. کاهش اتصال عملکردی که در rs-fMRI دیده شده، توانایی مهار رفتارهای تکراری را مختل می‌کند. نقص در قشر پیش‌پیشانی پشتی‌جانبی (dlPFC) و OFC، اجبارها را به‌عنوان پاسخ‌های پیش‌فرض تثبیت می‌کند.

• ساختارهای لیمبیک

آمیگدال و هیپوکامپ در جنبه‌های عاطفی و حافظه‌ای OCD دخیل‌اند. بیش‌فعالی آمیگدال اضطراب مرتبط با وسواس را تشدید می‌کند. نقص هیپوکامپ در پردازش زمینه‌ای ممکن است تعمیم افکار مزاحم را افزایش دهد. تعامل آمیگدال-ACC-OFC نیز پریشانی عاطفی را تقویت می‌کند.



• شبکه حالت پیش فرض (DMN)

شبکه حالت پیش فرض^۱ (DMN) شامل قشر سینگولت خلفی (PCC) و PFC میانی، در خودارجاعی و نشخوار فکری نقش دارد. افزایش اتصال DMN در OCD با افکار وسواسی مداوم و دشواری در تغییر توجه مرتبط است. کاهش تعامل بین DMN و شبکه کنترل اجرایی^۲ (ECN) انعطاف‌پذیری شناختی را مختل می‌کند.

یافته‌های تصویربرداری عصبی

تصویربرداری ساختاری

مطالعات MRI و مورفومتری مبتنی بر وکسل^۳ (VBM) نشان‌دهنده افزایش حجم ماده خاکستری در هسته دمدار، پوتامن و تلاموس و کاهش آن در OFC و قشر پیش‌پیشانی میانی (mPFC) هستند که با شدت اجبارها و نقص تنظیم عاطفی هم‌بستگی دارند. اختلال ماده سفید در مسیرهای CSTC با کاهش کسر ناهمسانگردی (FA) در DTI هماهنگی شبکه را مختل می‌کند.

تصویربرداری عملکردی

مطالعات fMRI و PET بیش‌فعالی OFC، ACC و استریاتوم را در حین تحریک علائم تأیید کرده‌اند. کاهش فعالیت dlPFC و vmPFC مهار ناکافی و نقص خاموش‌سازی را نشان می‌دهد. عادی‌سازی فعالیت CSTC پس از درمان‌هایی مانند CBT یا SSRI اثر بخشی مداخلات را تأیید می‌کند. بررسی نشان می‌دهد که OCD از

-
1. Default mode network
 2. Executive control network
 3. Voxel based morphometry

اختلال در مدارهای CSTC و شبکه‌های گسترده‌تر مانند فرونتو-استریاتال، لیمبیک و DMN ناشی می‌شود. درک این بسترهای عصبی برای طراحی درمان‌های هدفمند، از جمله روان‌درمانی و مداخلات عصبی، حیاتی است.

عوامل ژنتیکی و محیطی OCD

OCD از تعامل پیچیده عوامل ژنتیکی و محیطی ناشی می‌شود که شروع، شدت و سیر بیماری را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این فصل به بررسی شواهد ژنتیکی، عوامل محیطی و تعاملات آن‌ها می‌پردازد تا درک پاتوژنز OCD و طراحی مداخلات هدفمند را تسهیل کند.

عوامل ژنتیکی

شواهد ژنتیکی قوی از مطالعات دوقلوها و خانوادگی نقش وراثت را در OCD تأیید می‌کند. نرخ همراهی در دوقلوهای تک‌تخمکی به‌طور قابل توجهی بالاتر از دوقلوهای دوتخمکی است (۸۷ درصد در مقابل ۴۷ درصد) که وراثت‌پذیری OCD را حدود ۴۰-۵۰ درصد تخمین می‌زند. متاآنالیزها این دامنه را تأیید کرده و نشان داده‌اند که OCD با شروع کودکی وراثت‌پذیری بالاتری (تا ۵۵ درصد) دارد. همراهی کمتر از ۱۰۰ درصد در دوقلوهای تک‌تخمکی بر تأثیر عوامل محیطی غیرمشترک تأکید دارد. مطالعات خانوادگی خطر نسبی ۴-۸ برابری را در خویشاوندان درجه اول گزارش کرده‌اند، به‌ویژه در OCD با شروع زود هنگام (تا ۱۰ برابر). این تفاوت ممکن است به سبب‌شناسی متمایز OCD کودکی (مرتبط با تیک‌ها) و بزرگسالی (مرتبط با اضطراب) اشاره کند. ژنتیک مولکولی ژن‌های متعددی را در ارتباط با پاتوژنز OCD شناسایی کرده است:



- بر اساس یافته‌های مطالعات همراهی ژنومی گسترده (GWAS)، جایگاه‌هایی در کروموزوم‌های ۱، ۹ و ۱۵ با ژن‌های سیگنال‌دهی گلوتامات (DLGAP1) و تنظیم سروتونین (HTR2A) مرتبطند. البته این یافته‌ها به تأیید بیشتری نیاز دارند.
- ژن‌های کاندید: ژن انتقال‌دهنده سروتونین (SLC6A4)، واریانت HTTLPR-5) به دلیل نقش سروتونین در درمان OCD بررسی شده، اما نتایج متناقض‌اند. ژن‌های گیرنده دوپامین DRD4)، مونوآمین اکسیداز A (MAOA) و گلوتاماترژیک (SLC1A1) نیز با شدت اجبارها و بیش‌فعالی مدار CSTC مرتبطند. ماهیت پلی‌ژنیک OCD نیاز به مطالعات گسترده‌تر را نشان می‌دهد.

عوامل محیطی

عوامل محیطی با استعداد ژنتیکی تعامل کرده و شروع یا تشدید OCD را تسهیل می‌کنند.

• عوارض پریناتال و استرس اولیه

عوارض پریناتال مانند کم‌وزنی هنگام تولد یا هیپوکسی با افزایش خطر OCD مرتبطند و ممکن است از طریق متیلاسیون DNA بر رشد عصبی اثر بگذارند. ترومای کودکی (مانند آزار جسمی یا جنسی) در ۳۰-۴۰ درصد موارد OCD دیده شده و شدت علائم را تشدید می‌کند. این عوامل با تغییر در محور HPA و مدار CSTC هم‌راستا هستند.

• عفونت‌ها و خودایمی

فرضیه PANDAS¹ (اختلالات عصبی روانی خودایمی کودکان مرتبط

1. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections

با عفونت‌های استرپتوکوکی) پیشنهاد می‌کند که عفونت‌های استرپتوکوکی گروه A در کودکان از طریق واکنش‌های خودایمنی علیه گانگلیون‌های پایه، OCD را تحریک می‌کنند. شواهد شامل افزایش آنتی‌بادی‌های ضد استریاتوم و بهبود با آنتی‌بیوتیک یا IVIG است. این مدل بحث‌برانگیز بوده و احتمالاً به زیرگروه خاصی محدود می‌شود. سایر عفونت‌ها مانند توکسوپلاسموز نیز بررسی شده‌اند، اما شواهد محدود است.

• استرس‌های روانی اجتماعی

استرس‌های حاد (مانند فقدان یا مشکلات مالی) و مزمن (مانند فشارهای شغلی) در افراد مستعد OCD را تشدید می‌کنند. در ایران، ارزش‌های مذهبی و انتظارات خانوادگی و سواس‌های مذهبی را تقویت می‌کنند.

🔗 تعاملات ژن و محیط

OCD نمونه‌ای از مدل آسیب‌پذیری-استرس است:

- **استعداد ژنتیکی به استرس:** واریانت‌های پرخطر مانند HTTLPR-5 کوتاه آسیب‌پذیری به تروما را افزایش می‌دهند.
- **مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی:** استرس زود هنگام از طریق متیلاسیون ژن‌هایی مانند BDNF یا SLC6A4 بیان ژن را تغییر می‌دهد. مطالعات حیوانی تغییرات اپی‌ژنتیکی در مدار CSTC را تأیید می‌کنند.
- **اثرات تجمعی:** قرار گرفتن مکرر در معرض تروما یا عفونت بار ژنتیکی را تشدید کرده و سیر بیماری را مزمن می‌کند. مطالعات اپی‌ژنومی در حال روشن‌سازی این تعاملات و شناسایی نشانگرهای زیستی برای پیش‌بینی خطر هستند. این بررسی نشان می‌دهد که OCD از تعامل



ژن‌ها و عوامل محیطی متنوع ناشی می‌شود که شناخت آن برای مداخلات شخصی‌سازی شده حیاتی است.

مدیریت و درمان OCD

مدیریت OCD نیازمند رویکردی چندوجهی است که درمان شناختی رفتاری (CBT) و مداخلات دارویی را با توجه به شدت علائم و نیازهای فردی ترکیب می‌کند. این فصل به بررسی درمان‌های مبتنی بر شواهد، شامل CBT، استراتژی‌های دارویی و رویکردهای ترکیبی، می‌پردازد.

🔧 درمان شناختی-رفتاری (CBT)

CBT خط اول درمان روان‌شناختی OCD است که از طریق کارآزمایی‌های تصادفی‌شده اثربخشی قوی آن در کاهش وسواس‌ها و اجبارها تأیید شده است. این روش با اصلاح الگوهای ناسازگار شناختی و رفتاری، مدارهای عصبی مختل شده مانند مدار قشری-استریاتال-تالاموکورتیکال (CSTC) را تعدیل می‌کند.

• مواجهه و جلوگیری از پاسخ (ERP)

مواجهه و جلوگیری از پاسخ (ERP) هسته اصلی CBT برای OCD است. این روش بیماران را در معرض محرک‌های اضطراب‌زا قرار داده و از انجام اجبارها (مانند شستشو یا بررسی) جلوگیری می‌کند تا حساسیت زدایی رخ دهد. ERP با کاهش بیش‌فعالی قشر اوربیتوفرونتال (OFC) و تقویت کنترل قشر پیش‌پیشانی (PFC) عمل می‌کند. متاآنالیزها نشان‌دهنده بهبود ۶۰-۷۰ درصد بیماران با کاهش ۵۰ درصد نمرات

1. Exposure and Response Prevention

مقیاس وسواس-اجبار بیل براون (BOCS-Y) پس از ۱۶-۱۲ جلسه هستند. اثربخشی در OCD مقاوم نیز با جلسات فشرده تأیید شده است.

• تکنیک‌های شناختی

درمان شناختی (CT) با تمرکز بر بازسازی تحریف‌های شناختی مانند فاجعه‌سازی یا مسئولیت‌پذیری بیش‌ازحد، مکمل ERP است. بیماران افکار غیرمنطقی را به چالش می‌کشند که تهدید درک‌شده را کاهش می‌دهد. ترکیب CT و ERP، به‌ویژه در وسواس‌های ذهنی یا احساس گناه شدید، با تعدیل فعالیت قشر سینگولت قدامی (ACC) و کاهش نشخوار فکری، نرخ پاسخ تا ۷۵ درصد را نشان داده است.

• عوامل تأثیرگذار بر اثربخشی

موفقیت CBT به اتحاد درمانی، انگیزه بیمار و هم‌ابتلائی‌هایی مانند افسردگی بستگی دارد. مصاحبه انگیزشی پایبندی را تا ۲۰ درصد افزایش می‌دهد. شدت علائم، مدت بیماری و باورهای مانند کمال‌گرایی پاسخ‌گویی را تحت تأثیر قرار داده و نیاز به تطبیق درمانی را نشان می‌دهند.

🔧 مدیریت دارویی OCD

دارودرمانی برای OCD متوسط تا شدید یا با دسترسی محدود به CBT توصیه می‌شود که سیستم‌های سروتونین و دوپامین را هدف قرار می‌دهد.

• مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIها)

SSRIها، شامل فلوکستین، فلووکسامین، سرترالین و پاروکستین، خط اول درمان دارویی‌اند و با افزایش سروتونین در سیناپس‌های قشر استریاتال شدت علائم را کاهش می‌دهند. دوزهای بالاتر (مانند سرترالین ۲۰۰ میلی‌گرم) مورد نیاز است و پاسخ پس از ۱۲-۸ هفته



ارزیابی می‌شود. نرخ پاسخ ۴۰-۶۰ درصد با کاهش ۳۰-۴۰ درصد در Y-BOCS گزارش شده است. عوارض شامل تهوع و کاهش میل جنسی است که با تنظیم دوز مدیریت می‌شوند.

• رویکردهای تقویت‌کننده درمان دارویی

در صورت پاسخ ناکافی به SSRI، تقویت با آنتی‌سایکوتیک‌های غیرمعمول مانند ریسپریدون (۲-۵٪ میلی‌گرم) یا آریپیرازول (۱۵-۵ میلی‌گرم) بررسی می‌شود. این داروها با تعدیل دوپامین D۲ بیش‌فعالی CSTC را کاهش می‌دهند، اما بهبود تنها در ۲۰-۳۰ درصد بیماران مشاهده شده و عوارض متابولیک نیازمند پایش هستند.

• کلومیپرامین

کلومیپرامین، یک ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای، در OCD مقاوم با کاهش ۴۰-۵۰ درصدی در Y-BOCS مؤثر است. دوز ۱۵۰-۲۵۰ میلی‌گرم استفاده می‌شود، اما عوارض آنتی‌کولینرژیک و خطر آریتمی کاربرد آن را محدود کرده و SSRIها به دلیل تحمل‌پذیری بهتر ترجیح داده می‌شوند.

• درمان‌های نوین

کتامین (آنتاگونیست NMDA) اثرات سریع را از طریق افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی نشان داده، اما پایداری آن محدود است. تحریک مغناطیسی ترانس‌کرانیال (TMS) بر قشر پیش‌پیشانی پشتی‌جانبی (dlPFC) نیز در کاهش علائم نویدبخش است.

• رویکردهای درمانی ترکیبی

ترکیب CBT (به‌ویژه ERP) و SSRIها در OCD شدید یا مقاوم اثربخشی بیشتری نسبت به تک‌درمانی دارد و کاهش ۶۰-۷۰ درصدی در Y-BOCS را نشان می‌دهد. این رویکرد با تعدیل عصبی-شیمیایی توسط SSRIها و بازسازی رفتاری توسط ERP هم‌افزایی ایجاد می‌کند. انتخاب

درمان باید بر اساس شدت علائم، هم‌ابتلائی، ترجیح بیمار و دسترسی به درمانگر باشد. بررسی‌ها نشان می‌دهند که CBT، به‌ویژه ERP و SSRIها ستون‌های اصلی درمان OCD هستند. رویکردهای ترکیبی و نوظهور مانند TMS مدیریت بیماران مقاوم را بهبود می‌بخشد و بر نیاز به درمان‌های شخصی‌سازی‌شده تأکید دارند.

مروری بر آخرین دستورالعمل‌های بالینی در مدیریت و ارزیابی OCD

دستورالعمل‌های بالینی بین‌المللی و بومی، چارچوب‌های جامعی برای ارزیابی و مدیریت OCD ارائه می‌دهند که شدت علائم، گروه‌های سنی و زمینه‌های فرهنگی را در نظر می‌گیرند. این فصل به بررسی دستورالعمل‌های مؤسسه ملی تعالی سلامت و مراقبت^۱ (NICE) و بینش‌های سلامت روان در ایران می‌پردازد تا راهنمایی‌های مبتنی بر شواهد برای متخصصان نورولوژی و روانپزشکی فراهم کند.

دستورالعمل‌های NICE

NICE (۲۰۱۹)، رویکرد مراقبت پلکانی پنج پله‌ای را برای تشخیص و درمان OCD در بزرگسالان، کودکان و نوجوانان توصیه می‌کند که مداخلات را بر اساس شدت علائم اولویت‌بندی کرده و کم‌تهاجمی‌ترین گزینه‌های مؤثر را پیشنهاد می‌دهد.

• مدل مراقبت پلکانی:

۱) تشخیص و شناسایی: متخصصان باید نسبت به OCD، به‌ویژه در

1. National Institute for Health and Care Excellence



بیماران با علائم اضطرابی یا رفتارهای تکراری پنهان، هوسیارانه باشد. ابزارهای غربالگری مانند پرسشنامه OCD (R-OCI) برای شناسایی موارد احتمالی توصیه می‌شود. تشخیص زودهنگام از مزمن شدن علائم جلوگیری می‌کند.

۲) ارزیابی و تشخیص: ارزیابی جامع شامل سنجش شدت علائم با مقیاس Y-BOCS، تأثیر بر عملکرد و هم‌ابتلائی‌هایی مانند افسردگی یا تیک‌هاست.

در گام‌های ۳ تا ۵، درمان بر اساس شدت تنظیم می‌شود:

۳) اختلال عملکردی خفیف: مداخلات روان‌شناختی کم‌شدت مانند CBT فردی مختصر با ERP یا خودیاری هدایت‌شده خط اول درمان هستند و کاهش ۴۰-۵۰ درصدی در Y-BOCS را نشان می‌دهند.

۴) اختلال عملکردی متوسط: CBT فشرده با ERP (۲۰-۱۲ جلسه) با نرخ پاسخ تا ۷۰ درصد توصیه می‌شود. در صورت عدم دسترسی به CBT، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIها) مانند سرتالین یا فلوکستین پیشنهاد می‌شوند.

۵) اختلال عملکردی شدید: ترکیب CBT فشرده و SSRIها خط اول درمان است و کاهش ۶۰-۷۰ درصدی در شدت علائم را نشان می‌دهد. در موارد مقاوم، ارجاع به تیم‌های چندرشته‌ای یا مداخلات پیشرفته مانند TMS ضروری است.

• مداخلات دارویی

SSRIها خط اول درمان دارویی‌اند و دوزهای بالاتر (مانند فلوکستین ۴۰-۶۰ میلی‌گرم) با دوره حداقل ۱۲ هفته توصیه می‌شوند. در صورت پاسخ ناکافی، افزایش دوز، تغییر SSRI یا استفاده از کلومیپرامین (۱۵۰-۲۵۰ میلی‌گرم) بررسی می‌شود، هرچند عوارض

آنتی‌کولینرژیک کلومیپرامین کاربرد آن را محدود می‌کند. تقویت با آنتی‌سایکوتیک‌هایی مانند ریسپریدون در موارد مقاوم پیشنهاد شده، اما شواهد محدود است.

• **ملاحظات برای کودکان و نوجوانان**

CBT با ERP و مشارکت خانواده خط اول درمان در کودکان و نوجوانان است و نرخ پاسخ آن تا ۶۵ درصد است. SSRIها (مانند سرتالین با دوز ۲۵-۵۰ میلی‌گرم) تنها در صورت ناکافی بودن CBT یا شدت بالا، با پایش عوارض مانند تحریک‌پذیری توصیه می‌شوند. آموزش والدین برای کاهش رفتارهای تسهیل‌کننده اجبارها حیاتی است.

🔗 **بینش‌های سلامت روان در ایران**

ایران دستورالعمل ملی جامعی برای OCD ندارد، اما تحقیقات محلی با توصیه‌های بین‌المللی هم‌راستا بوده و ملاحظات فرهنگی را برجسته می‌کند.

• **تأثیرات فرهنگی**

OCD در ایران تحت تأثیر ارزش‌های مذهبی است و وسواس‌های مذهبی (مانند ترس از ناپاکی) و اجبارهای مرتبط (مانند شست‌وشوی آیینی) شایع‌ترند که گاهی با اعمال دینی عادی اشتباه گرفته می‌شوند. OCD در روابط عاشقانه^۱ (ROCD) نیز در زمینه فرهنگی ایران شدت بیشتری دارند و نیاز به ابزارهای تشخیصی حساس به فرهنگ را نشان می‌دهند. همچنین، انگ اجتماعی و جسمانی‌سازی علائم تشخیص را در بیماران ایرانی پیچیده می‌کند.

• **مداخلات درمانی**

1. Relationship OCD



- **CBT و ERP:** مطالعات ایرانی اثربخشی CBT با ERP را با کاهش ۶۰-۵۰ درصد در Y-BOCS، به‌ویژه در مناطق شهری تأیید کرده‌اند.
 - **درمان مبتنی بر پذیرش و تعهد (ACT):** گروه‌درمانی ACT در نوجوانان ایرانی با ارزش‌های فرهنگی مانند صبر هم‌راستا است و کاهش ۴۵ درصد در Y-BOCS را نشان داده است.
 - **دارودرمانی:** SSRIها مانند فلوکستین و سرتالین به‌طور گسترده استفاده شده و کلومیپرامین در موارد مقاوم رایج است. محدودیت دسترسی به روان‌درمانی در مناطق روستایی وابستگی به دارو را افزایش داده است.
- در مجموع، دستورالعمل‌های NICE و تحقیقات ایرانی بر تشخیص زودهنگام، CBT با ERP و SSRIها به‌عنوان ستون‌های اصلی درمان OCD تأکید دارند. ملاحظات فرهنگی و دسترسی به درمان در ایران طراحی مداخلات حساس و مؤثر را ضروری می‌سازد.

منابع

1. Karas PJ, Lee S, Jimenez-Shahed J, Goodman WK, Viswanathan A, Sheth SA. Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder: Evolution of Surgical Stimulation Target Parallels Changing Model of Dysfunctional Brain Circuits. *Front Neurosci.* 2019 Jan 8;12:998. doi: 10.3389/fnins.2018.00998. PMID: 30670945; PMCID: PMC6331476.
2. Shephard E, Batistuzzo MC, Hoexter MQ, Stern ER, Zuccolo PF, Ogawa CY, Silva RM, Brunoni AR, Costa DL, Doretto V, Saraiva L, Cappi C, Shavitt RG, Simpson HB, van den

- Heuvel OA, Miguel EC. Neurocircuit models of obsessive-compulsive disorder: limitations and future directions for research. *Braz J Psychiatry*. 2022 Mar-Apr;44(2):187-200. doi: 10.1590/1516-4446-2020-1709. PMID: 35617698; PMCID: PMC9041967.
3. Gargano SP, Santos MG, Taylor SM, Pastis I. A closer look to neural pathways and psychopharmacology of obsessive compulsive disorder. *Front Behav Neurosci*. 2023 Nov 16;17:1282246. doi: 10.3389/fnbeh.2023.1282246. PMID: 38033477; PMCID: PMC10687174.
 4. Ullrich, M., Weber, M., Post, A. et al. OCD-like behavior is caused by dysfunction of thalamo-amygdala circuits and upregulated TrkB/ERK-MAPK signaling as a result of SPRED2 deficiency. *Mol Psychiatry* 23, 444–458 (2018). <https://doi.org/10.1038/mp.2016.232>.
 5. Ting JT, Feng G. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: insights into neural circuitry dysfunction through mouse genetics. *Curr Opin Neurobiol*. 2011 Dec;21(6):842-8. doi: 10.1016/j.conb.2011.04.010. Epub 2011 May 24. PMID: 21605970; PMCID: PMC3192923.
 6. Graybiel, Ann M et al. Toward a Neurobiology of Obsessive -Compulsive Disorder. *Neuron*, Volume 28, Issue 2, 343 – 347.
 7. Simmler LD, Ozawa T. Neural circuits in goal-directed and habitual behavior: Implications for circuit dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Neurochem Int*. 2019 Oct;129:104464. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104464. Epub 2019 May 10. PMID: 31078577.
 8. Van den Heuvel OA, van Wingen G, Soriano-Mas C, Alonso P, Chamberlain SR, Nakamae T, Denys D, Goudriaan AE, Veltman DJ. Brain circuitry of compulsivity. *Eur*



- Neuropsychopharmacol. 2016 May;26(5):810-27. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.12.005. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26711687.
9. Bloch MH, Pittenger C. The Genetics of Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Psychiatry Rev.* 2010 May 1;6(2):91-103. doi: 10.2174/157340010791196439. PMID: 23970845; PMCID: PMC3747631.
 10. Kim SJ, Kim CH. The genetic studies of obsessive-compulsive disorder and its future directions. *Yonsei Med J.* 2006 Aug 31;47(4):443-54. doi: 10.3349/ymj.2006.47.4.443. PMID: 16941732; PMCID: PMC2687723.
 11. Mahjani B, Bey K, Boberg J, Burton C. Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med.* 2021 Oct;51(13):2247-2259. doi: 10.1017/S0033291721001744. Epub 2021 May 25. PMID: 34030745; PMCID: PMC8477226.
 12. Taylor S. Disorder-specific genetic factors in obsessive-compulsive disorder: A comprehensive meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016 Apr;171B(3):325-32. doi: 10.1002/ajmg.b.32407. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26616111.
 13. Brander G, Pérez-Vigil A, Larsson H, Mataix-Cols D. Systematic review of environmental risk factors for Obsessive-Compulsive Disorder: A proposed roadmap from association to causation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Jun;65:36-62. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.011. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27013116.
 14. Krebs G, Waszczuk MA, Zavos HM, Bolton D, Eley TC. Genetic and environmental influences on obsessive-compulsive behaviour across development: a longitudinal twin study. *Psychol Med.* 2015 May;45(7):1539-49. doi:

- 10.1017/S0033291714002761. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25498885; PMCID: PMC4413853.
15. Purty A, Nestadt G, Samuels JF, Viswanath B. Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Indian J Psychiatry*. 2019 Jan;61(Suppl 1):S37-S42. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_518_18. PMID: 30745675; PMCID: PMC6343406.
 16. Pauls DL. The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(2):149-63. doi: 10.31887/DCNS.2010.12.2/dpauls. PMID: 20623920; PMCID: PMC3181951.
 17. Grisham JR, Anderson TM, Sachdev PS. Genetic and environmental influences on obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Mar;258(2):107-16. doi: 10.1007/s00406-007-0789-0. PMID: 18297419.
 18. Cath DC, van Grootheest DS, Willemsen G, van Oppen P, Boomsma DI. Environmental factors in obsessive-compulsive behavior: evidence from discordant and concordant monozygotic twins. *Behav Genet*. 2008 Mar;38(2):108-20. doi: 10.1007/s10519-007-9185-9. Epub 2008 Jan 11. PMID: 18188688; PMCID: PMC2257994.
 19. Van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT, Boomsma DI. Genetic and environmental influences on obsessive-compulsive symptoms in adults: a population-based twin-family study. *Psychol Med*. 2007 Nov;37(11): 1635-44. doi: 10.1017/S0033291707000980. Epub 2007 Jun 25. PMID: 17592667.
 20. Sobell JL, Pato MT, Pato CN, Knowles JA. Obsessive-Compulsive Disorder Genetics: Current and Future



- Directions. Focus [Internet]. American Psychiatric Publishing; 2015 Apr 1 [cited 2025 Apr 18];13(2): 142–7. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.130208>.
21. Stewart SE, Pauls DL. The Genetics of Obsessive-Compulsive Disorder. Focus [Internet]. American Psychiatric Publishing; 2010 Jul 1 [cited 2025 Apr 18];8(3):350–7. Available from: <https://doi.org/10.1176/foc.8.3.foc350>.
 22. Mataix-Cols D, Boman M, Monzani B, et al. Population-Based, Multigenerational Family Clustering Study of Obsessive-compulsive Disorder. JAMA Psychiatry. 2013;70(7):709–717. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3.
 23. Ezepeleta, L., Navarro, J. B., Alonso, L., de la Osa, N., Ambrós, A., Ubalde, M., Penelo, E., & Dadvand, P. (2022). Greenspace Exposure and Obsessive-Compulsive Behaviors in Schoolchildren. Environment and Behavior, 54(5), 893-916. <https://doi.org/10.1177/00139165221095384> (Original work published 2022).
 24. https://adaa.org/understanding-anxiety/obsessive-compulsive-disorder-ocd/treatments-for-ocd?utm_source=chatgpt.com
 25. <https://emedicine.medscape.com/article/1934139-treatment?form=fpf>
 26. Van Noppen B, Sassano-Higgins S, Appasani R, Sapp F. Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder: 2021 Update. Focus (Am Psychiatr Publ). 2021 Oct;19(4):430-443. doi: 10.1176/appi.focus.20210015. Epub 2021 Nov 5. PMID: 35747293; PMCID: PMC9063577.
 27. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg31/resources/>

obsessivecompulsive-disorder-and-body-dysmorphic-disorder-treatment-pdf.975381519301.

28. Ghomian, S., Shaeiri, M. R., Farahani, H. Relationship Obsessive Compulsive Disorder (ROCD) in Iranian culture: Symptoms, causes and consequences. *Journal of Fundamentals of Mental Health*, 2021; 23(6): 397-408. doi: 10.22038/jfmh.2021.19322.
29. Mohammad Javad Shabani, Hamid Mohsenabadi, Abdollah Omid, Eric B. Lee, Michael P. Twohig, Afshin Ahmadvand, Zahra Zanjani, An Iranian study of group acceptance and commitment therapy versus group cognitive behavioral therapy for adolescents with obsessive-compulsive disorder on an optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, Volume 22,2019,100440, ISSN 2211-3649, <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2019.04.003>.
30. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB; American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2007 Jul;164(7 Suppl):5-53. PMID: 17849776.



اختلال کمبود توجه/بیش‌فعالی (ADHD)

اپیدمیولوژی و شیوع

اختلال کمبود توجه/بیش‌فعالی^۱ (ADHD) یک اختلال عصبی- رشدی شایع است که با الگوهای پایدار عدم توجه، بیش‌فعالی و تکانشگری مشخص می‌شود که عملکرد تحصیلی، اجتماعی و شغلی را مختل می‌کند (APA, ۲۰۲۲). این فصل به بررسی شیوع جهانی و بومی ADHD، عوامل مؤثر بر برآوردها و ملاحظات فرهنگی در ایران می‌پردازد تا راهنمایی مبتنی بر شواهد برای متخصصان ارائه دهد.

شیوع ADHD در کودکان و نوجوانان به‌طور میانگین ۵/۲۹ درصد تخمین زده می‌شود. دامنه شیوع (۱-۲۰ درصد) به معیارهای تشخیصی (DSM-IV در مقابل DSM-5)، ابزارهای ارزیابی (مانند Conners' Rating Scales یا SDQ) و طراحی مطالعه بستگی دارد. پسران نرخ بالاتری (۲-۳ نسبت به دختران) نشان می‌دهند که به تظاهرات بیش‌فعالی در پسران و عدم توجه در دختران و سوگیری تشخیصی نسبت داده می‌شود.

شیوع ADHD در بزرگسالان حدود ۲/۵۸ درصد است. کاهش شیوع به بهبود خودبه‌خودی، تغییر تظاهرات به عدم توجه و تشخیص ناکافی نسبت داده می‌شود. با این حال، ۶۵-۵۰ درصد از کودکان مبتلا علائم را تا بزرگسالی حفظ

1. Attention deficit hyperactivity disorder

می‌کنند که نشان‌دهنده تداوم مزمن است. شیوع در اروپا و آمریکا بالاتر بوده و به ابزارهایی مانند ASRS وابسته است.

مطالعات ایرانی شیوع ADHD در کودکان و نوجوانان را بین ۱۷-۳ درصد گزارش کرده‌اند که به ناهمگونی روش‌شناختی، ابزارها (مانند CSI-4 یا SADS-K) و معیارهای DSM-IV بستگی دارد. اکبرزاده و همکاران (۲۰۲۱) با تحلیل ۳۴ مطالعه، شیوع دقیق‌تری ارائه دادند:

- کودکان پیش‌دبستانی (۶-۳ سال): ۲۵.۸-۱۱ درصد، به دلیل حساسیت والدین به رشد کودک و گزارش آنها.
 - کودکان دبستانی (۱۲-۷ سال): ۱۷.۳-۳.۱۷ درصد، با میانگین ۱۰-۸ درصد، هم‌راستا با نرخ جهانی.
 - نوجوانان (۱۸-۱۳ سال): ۶.۶-۳.۹ درصد که کاهش را به بلوغ یا تشخیص ناکافی نسبت می‌دهند.
 - بزرگسالان: ۴-۲ درصد، مشابه روندهای جهانی.
- مناطق شهری (مانند تهران) نرخ بالاتری (تا ۱۲ درصد) نسبت به روستاها (حدود ۵ درصد) نشان می‌دهند که به دسترسی تشخیصی و آگاهی مرتبط است. نسبت پسران به دختران ۱:۲/۵ است، اما دختران به دلیل تظاهرات کمتر آشکار (عدم توجه) دیرتر تشخیص داده می‌شوند. هم‌ابتلائی با اختلالات اضطرابی (۳۰-۲۰ درصد)، افسردگی (۲۰-۱۵ درصد) و ناتوانی‌های یادگیری (تا ۴۰ درصد) شایع است و تشخیص را پیچیده می‌کند.

🔗 عوامل مؤثر بر برآوردهای شیوع ADHD

• معیارهای تشخیصی:

تفاوت بین DSM-IV (با زیرگروه‌ها)، DSM-5 (تأکید بر شدت و



افزایش سن شروع تا ۱۲ سال) و ICD-11 (معیارهای محدودتر) بر شیوع تأثیر می‌گذارد، به نحوی که DSM-5 تشخیص را در ایران و جهان افزایش داده است.

• ابزارهای ارزیابی:

ابزارهایی مانند K-SADS-PL، CSI-4 و SDQ در ایران رایج‌اند، اما تفاوت در حساسیت آنها نتایج را متغیر می‌کند. گزارش‌های والدین در پیش‌دبستانی‌ها شیوع را بالا می‌برند، درحالی‌که معلمان در دبستانی‌ها دقیق‌ترند. خودگزارشی در نوجوانان و بزرگسالان به دلیل انگ ممکن است علائم را کمتر نشان دهد.

• ملاحظات فرهنگی و اجتماعی

در ایران، بیش‌فعالی ممکن است به‌عنوان "شیطنت" و عدم توجه به‌عنوان "تنبلی" تلقی شود که تشخیص را به تأخیر می‌اندازد. انگ اجتماعی و کمبود متخصصان نیز از موانع تشخیصی هستند. تداوم علائم تا بزرگسالی (تا ۶۰ درصد) و تفاوت‌های جنسیتی در تظاهرات بر برآوردها تأثیر می‌گذارند.

در مجموع، ADHD اختلالی شایع با شیوع متغیر است که تحت تأثیر روش‌شناسی، ابزارها و عوامل فرهنگی قرار دارد. درک این تنوع در ایران و جهان برای بهبود تشخیص و مداخلات هدفمند ضروری است.

شبکه‌های عصبی درگیر در ADHD

پیشرفت‌های تصویربرداری عصبی و مدل‌سازی محاسباتی شبکه‌های مغزی کلیدی دخیل در پاتوفیزیولوژی ADHD را روشن کرده‌اند و مبنای عصبی علائم آن را توضیح می‌دهند. این فصل به بررسی شبکه‌های عصبی، یافته‌های

تصویربرداری و رویکردهای نوین محاسباتی می‌پردازد تا اطلاعاتی مبتنی بر شواهد برای متخصصان نورولوژی و روانپزشکی ارائه دهد.

• شبکه حالت پیش‌فرض (DMN)

DMN شامل قشر سینگولت خلفی (PCC)، قشر پیش‌پیشانی میانی (mPFC) و شکنج زاویه‌ای، در حالت استراحت و فعالیت‌های خودارجاعی فعال است. در ADHD، سرکوب ناکافی DMN در وظایف شناختی منجر به نقص در حفظ توجه می‌شود. مطالعات fMRI کاهش اتصال درون DMN و افزایش تداخل با شبکه‌های وظیفه‌محور را نشان داده‌اند که با سرگردانی ذهن و عدم توجه مرتبط است.

• شبکه کنترل اجرایی (ECN)

شبکه کنترل اجرایی^۱ (ECN)، شامل قشر پیش‌پیشانی پشتی‌جانبی (dlPFC)، قشر جداری خلفی (PPC) و نواحی فرونتال میانی، در حافظه کاری، انعطاف‌پذیری شناختی و کنترل مهارتی نقش دارد. در ADHD، کاهش اتصال عملکردی درون ECN و بین ECN و DMN با نقص در برنامه‌ریزی و مهارت‌های پاسخ هم‌بستگی دارد. کم‌فعالی dlPFC در وظایف مهارتی (مانند Go/No-Go) به تکانشگری و مشکلات توجه منجر می‌شود.

• شبکه برجستگی (SN)

شبکه برجسته (SN)، شامل اینسولای قدامی (AI) و قشر سینگولت قدامی پشتی (dACC)، محرک‌های برجسته را تشخیص داده و جابه‌جایی بین DMN و ECN را تنظیم می‌کند. در ADHD، اتصال ناکافی SN توانایی فیلتر کردن محرک‌های غیرمرتبط را مختل کرده و

1. Executive control network



با تکانشگری و نقص تنظیم رفتار مرتبط است. تعامل غیرطبیعی SN با DMN عدم تعادل در فعال‌سازی شبکه‌ها را تشدید می‌کند.

• حلقه فرونتو-استریاتال

حلقه فرونتو-استریاتال، شامل قشر پیش‌پیشانی (PFC)، استریاتوم (هسته دمدار و پوتامن) و تالاموس، در کنترل حرکتی و پردازش پاداش نقش دارند. در ADHD، کاهش حجم استریاتوم و نقص اتصال عملکردی با بیش‌فعالی و تکانشگری مرتبط است. بیش‌فعالی مسیر مستقیم و کم‌فعالی مسیر غیرمستقیم تعادل مهاری را مختل می‌کند. ناهنجاری‌های دوپامینرژیک نیز حساسیت به پاداش را تغییر می‌دهند.

🔪 یافته‌های تصویربرداری عصبی

مطالعات MRI کاهش حجم ماده خاکستری در PFC، استریاتوم و مخچه را نشان داده‌اند. متاآنالیز ENIGMA-ADHD (۲۰۲۱) کاهش حجم هسته دمدار، پوتامن و آمیگدال را تأیید کرد که با شدت علائم هم‌بستگی دارد. نازکی قشر در dIPFC و ACC و کاهش یکپارچگی ماده سفید در مسیرهای فرونتو-استریاتال هماهنگی شبکه را مختل می‌کند.

مطالعات fMRI کاهش اتصال درون DMN، کم‌فعالی dIPFC و dACC در وظایف مهاری و بیش‌فعالی اینسولا و استریاتوم در پاسخ به پاداش را نشان می‌دهند. تصاویر rs-fMRI عدم تعادل در جابه‌جایی شبکه را تأیید می‌کنند که توجه پایدار را مختل می‌کند.

افزایش قدرت تتا و کاهش بتا در الکتروانسفالوگرافی (EEG) نشان‌دهنده کم‌انگیزگی قشری و نقص پردازش توجه است. نسبت تتا/بتا (TBR) به‌عنوان نشانگر زیستی مطرح است، اما در بزرگسالان نتایج متغیر است. امواج کندتر نیز با بیش‌فعالی مرتبطند.

مدل‌های محاسباتی و رویکردهای یادگیری ماشین

مدل‌سازی محاسباتی و یادگیری ماشین تحلیل داده‌های عصبی ADHD را بهبود بخشیده‌اند. شبکه‌های عصبی پیچشی^۱ (CNN) الگوهای EEG را با دقت ۸۵ درصد طبقه‌بندی کرده‌اند. چارچوب‌های یادگیری عمیق، زیرگروه‌های ADHD را بر اساس fMRI و EEG شناسایی کرده و ناهمگونی فنوتیپی را روشن می‌کنند. مدل‌های پیش‌بینی مبتنی بر یادگیری ماشین، مانند SVM، با ترکیب داده‌های ساختاری و عملکردی، دقت تشخیصی را تا ۹۰ درصد افزایش داده و امکان شخصی‌سازی درمان را فراهم می‌کنند.

در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهند که ADHD از اختلال در شبکه‌های DMN، ECN، SN و حلقه فرونتو-استریاتال ناشی می‌شود. یافته‌های تصویربرداری و محاسباتی درک پاتوفیزیولوژی را تقویت کرده و مداخلات هدفمند را هدایت می‌کنند.

عوامل خطر ADHD

سبب‌شناسی ADHD از تعامل پیچیده عوامل ژنتیکی و محیطی در چارچوب مدل آسیب‌پذیری-استرس ناشی می‌شود. این تعاملات، خطر ابتلا، شدت علائم و سیر بیماری را شکل می‌دهند. این فصل به بررسی عوامل ژنتیکی، محیطی و تعاملات آن‌ها می‌پردازد تا مبنایی برای پیشگیری و مداخلات هدفمند ارائه دهد.

عوامل خطر ژنتیکی

ADHD مؤلفه ژنتیکی قوی دارد. خویشاوندان درجه اول افراد مبتلا، خطر نسبی

1. Convolutional neural network



۴-۸ برابری دارند. مطالعات دوقلویی نرخ همراهی ۷۰-۸۰ درصدی را در دوقلوهای تک‌تخمکی در مقابل ۳۰-۴۰ درصدی در دوقلوهای دوتخمکی نشان داده و وراثت‌پذیری را حدود ۷۶ درصد تخمین می‌زنند. همراهی کمتر از ۱۰۰ درصد در دوقلوهای تک‌تخمکی نقش عوامل محیطی غیرمشترک را تأیید می‌کند.

ADHD با شروع زود هنگام تجمع خانوادگی بیشتری دارد که به زیرگروه‌های ژنتیکی اشاره می‌کند. مطالعات همراهی ژنومی گستره (GWAS) نیز ماهیت چندژنی ADHD را تأیید کرده‌اند. تحلیل دمانتیس و همکاران (۲۰۱۹) ۲۷ جایگاه ژنی مرتبط با مسیرهای دوپامینرژیک (DRD2)، رشد عصبی (FOXP2) و تنظیم سیناپسی (DLGAP2) را شناسایی کرد. ژن‌های انتقال گلوتامات (GRM5) و کاتکولامین‌ها (SLC6A3) نیز دخیل‌اند. این جایگاه‌ها تنها ۲۰-۳۰ درصد تنوع را توضیح می‌دهند و با اوتیسم و افسردگی هم‌پوشانی دارند.

تعاملات ژن و محیط

واریانت‌های پرخطر مانند DRD4-7R یا 5-HTTLPR حساسیت به محیط را افزایش می‌دهند. استرس مادر یا تروما در افراد با بار ژنتیکی بالا خطر را ۲-۳ برابر می‌کند. متیلاسیون DNA در ژن‌های دوپامینرژیک (DAT1) یا BDNF نیز بیان ژن را تحت تأثیر محیط (مانند استعمال سیگار توسط مادر) تعدیل می‌کند.

عوامل خطر محیطی

- عوامل پیش از تولد و پس از تولد
- مصرف سیگار و الکل توسط مادر: سیگار کشیدن مادر، خطر ADHD را احتمالاً از طریق کاهش اکسیژن‌رسانی جنینی ۲-۱.۵ برابر افزایش می‌دهد. الکل نیز قشر پیش‌پیشانی و استریاتوم را مختل می‌کند.
- عوارض پری‌ناتال: زایمان زودرس و کم‌وزنی هنگام تولد، از طریق

مکانیسم‌هایی مانند هیپوکسی یا التهاب عصبی، خطر ADHD را ۲-۳ برابر افزایش می‌دهند. استرس مادر محور HPA و رشد فرونتو-استریاتال را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

● **قرار گرفتن در معرض سموم محیطی:** سطوح پایین سرب با نقص شناختی و تکانشگری مرتبط است و انتقال دوپامین و حجم استریاتوم را مختل می‌کند. آفت‌کش‌هایی شامل ارگانوفسفاتها و نئونیکوتینوئیدها با مهار استیل‌کولین‌استراز خطر ADHD را ۱.۵-۲ برابر افزایش می‌دهند. همچنین، آلاینده‌ها، از جمله بیسفنول A (BPA) و فتالات‌ها به‌عنوان مختل‌کننده‌های غددی بررسی شده‌اند، اما شواهد قطعی به دست نیامده است.

● **عوامل روانی-اجتماعی:** ناسازگاری والدین یا طلاق محور HPA را فعال کرده و علائم را تا ۱/۵ برابر تشدید می‌کند.

● **ترومای کودکی:** سوءاستفاده یا نادیده‌انگاری خطر را تا ۲ برابر افزایش می‌دهد و با تغییرات اپی‌ژنتیکی در ژن‌های استرس (NR3C1) مرتبط است. در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهند که ADHD از تعامل ژنتیک چندژنی و عوامل محیطی مانند عوارض پری‌ناتال، سموم و استرس‌های روانی-اجتماعی ناشی می‌شود. درک این تعاملات برای پیشگیری و مداخلات شخصی‌سازی‌شده حیاتی است.

معیارهای تشخیصی و تشخیص افتراقی ADHD

تشخیص دقیق ADHD برای درمان مناسب و پیشگیری از پیامدهای طولانی‌مدت مانند افت تحصیلی یا مشکلات روانی-اجتماعی ضروری است. این فصل معیارهای تشخیصی ADHD را بر اساس DSM-5 تشریح کرده و



فرآیند تشخیص افتراقی را برای تمایز آن از شرایط مشابه بررسی می‌کند.

معیارهای تشخیصی ADHD

DSM-5 چارچوبی استاندارد برای تشخیص ADHD ارائه می‌دهد که بر شناسایی علائم مزمن در دو حوزه عدم توجه و بیش‌فعالی-تکانشگری و تأثیر آن‌ها بر عملکرد تمرکز دارد.

• عدم توجه

عدم توجه^۱ با دشواری در حفظ تمرکز، سازمان‌دهی و مقاومت در برابر حواس‌پرتی مشخص می‌گردد و شامل اشتباهات ناشی از بی‌دقتی، ناتوانی در گوش دادن، حواس‌پرتی آسان و فراموشی در فعالیت‌های روزمره می‌شود. افراد زیر ۱۷ سال باید حداقل ۶ علامت از ۹ علامت را به مدت ۶ ماه نشان دهند و برای افراد ۱۷ سال و بالاتر ۵ علامت کافی است. این علائم باید با سطح رشدی ناسازگار بوده و عملکرد را مختل کنند.

• بیش‌فعالی و تکانشگری

بیش‌فعالی و تکانشگری^۲ با فعالیت حرکتی بیش‌ازحد و رفتارهای عجولانه شامل ناتوانی در نشستن آرام، صحبت بیش‌ازحد، قطع کردن دیگران و دشواری در انتظار نوبت مشخص می‌شود. مشابه عدم توجه، ۶ علامت برای افراد زیر ۱۷ سال و ۵ علامت برای افراد ۱۷ سال و بالاتر لازم است. این رفتارها باید نسبت به همسالان نامناسب بوده و عملکرد را تحت تأثیر قرار دهند. در بزرگسالان، بیش‌فعالی ممکن است به صورت بی‌قراری درونی ظاهر شود.

• سایر ملاحظات تشخیصی

▪ سن شروع: چندین علامت باید پیش از ۱۲ سالگی وجود داشته

1. Inattention

2. Hyperactivity-Impulsivity

- باشند که تشخیص در بزرگسالان را تسهیل می‌کند.
- بروز در موقعیت‌های متعدد: علائم باید در دو یا چند زمینه (مانند خانه و مدرسه) دیده شوند تا مشکلات موقعیتی رد شوند.
 - تأثیر عملکردی: اختلال در عملکرد (مانند افت تحصیلی یا شغلی) با ابزارهایی مانند مقیاس رتبه‌بندی اختلال عملکردی Weiss ارزیابی می‌شود.
 - حذف علل دیگر: علائم نباید صرفاً در جریان اسکیزوفرنی یا سایر اختلالات روانپزشکی رخ دهند (APA, 2013).

تشخیص افتراقی ADHD

تشخیص افتراقی ADHD نیازمند تمایز آن از شرایط با علائم هم‌پوشان است و ارزیابی جامع شامل تاریخچه پزشکی، مصاحبه‌های بالینی و گزارش‌های چندمنبعی (والدین، معلمان، فرد) را می‌طلبد.

• اختلال طیف اوتیسم (ASD)

ADHD و ASD هر دو ممکن است نقص توجه و مشکلات اجتماعی داشته باشند، اما ASD با نقص در ارتباط اجتماعی (مانند تماس چشمی ضعیف) و رفتارهای تکراری مشخص می‌شود. همچنین، عدم توجه در ADHD از حواس‌پرتی و در ASD از عدم درک زمینه ناشی می‌شود. هم‌ابتلائی تا ۵۰ درصد شایع است.

• اختلالات یادگیری خاص (SLD)

SLD از جمله دیسلکسیا، برخلاف ADHD که فراگیر است، مشکلات تمرکز را در حوزه‌های خاص نشان می‌دهد. در این مورد، آزمون‌های روان‌سنجشی مانند WISC-V برای تمایز ضروری‌اند.



• اختلال نافرمانی مقابله‌ای^۱ (ODD)

ODD با نافرمانی و خلق تحریک‌پذیر مشخص است، درحالی‌که رفتارهای مقابله‌ای در ADHD از تکانشگری ناشی می‌شوند. هم‌ابتلایی تا ۴۰ درصد شایع است.

• اختلالات اضطرابی

اختلالات اضطرابی (مانند GAD) تمرکز را مختل می‌کنند، اما برخلاف ADHD که مزمن است، علائم آنها موقعیتی و نگرانی‌محورند. در این موارد، مقیاس SCARED برای افتراق سودمند است.

• اختلالات خلقی

افسردگی و دوقطبی، برخلاف ADHD که مزمن است، علائم دوره‌ای دارند. در دوقطبی، تکانشگری با مانیا همراه است و با مقیاس درجه بندی شیدایی یانگ قابل افتراق است.

• اختلالات مصرف مواد

مصرف مواد نقص شناختی مشابه ADHD ایجاد می‌کند. تاریخچه دقیق مصرف و شروع علائم برای رد این شرایط ضروری است.

• اختلالات شخصیت

در بزرگسالان، اختلال شخصیت مرزی^۲ (BPD) یا ضداجتماعی^۳ (ASPD) با تکانشگری هم‌پوشانی دارند، اما الگوهای رفتاری پایدار (مانند خودآسیبی در BPD) آن‌ها را متمایز می‌کند. در چنین مواردی، مصاحبه‌های SCID-5-PD توصیه می‌شوند.

در مجموع، یافته‌های فوق نشان می‌دهند که تشخیص ADHD مستلزم

1. Oppositional defiant disorder
2. Borderline personality disorder
3. Antisocial personality disorder

ارزیابی دقیق معیارهای DSM-5 و تمایز از شرایط همپوشان است تا مداخلات مؤثری طراحی شود.

سیر تغییرات بروز ADHD از کودکی تا بزرگسالی

ADHD در ۶۵-۵۰ درصد موارد از کودکی تا بزرگسالی ادامه می‌یابد و تظاهرات آن با بلوغ عصبی و خواسته‌های محیطی تکامل می‌یابد. این فصل سیر تکاملی ADHD و ملاحظات عصبی زیربنایی را بررسی می‌کند تا راهنمایی برای تشخیص و مدیریت ارائه دهد.

ADHD در دوران کودکی

در کودکان (۱۲-۳ سال)، ADHD با عدم توجه (مشکل در حفظ تمرکز، اشتباهات ناشی از بی‌دقتی و ناتوانی در تکمیل وظایف) و بیش‌فعالی-تکانشگری (فعالیت حرکتی بیش‌ازحد، قطع صحبت دیگران و ناتوانی در انتظار نوبت) بروز می‌کند. زیرگروه ترکیبی شایع‌تر است و عملکرد تحصیلی و تعاملات اجتماعی را مختل می‌کند.

کودکان مبتلا تأخیر ۲-۳ ساله در خودتنظیمی و عملکرد اجرایی نشان می‌دهند که به نقص در مهار پاسخ و حافظه کاری مرتبط است. این تأخیر، ناشی از بلوغ دیررس قشر پیش‌پیشانی (PFC)، با انتظارات محیطی مانند تکالیف مدرسه تشدید می‌شود.

ADHD در نوجوانی

در نوجوانی (۱۸-۱۳ سال)، بیش‌فعالی به بی‌قراری درونی تبدیل شده و عدم توجه و تکانشگری به مشکل در مدیریت زمان، به تعویق انداختن وظایف و



رفتارهای پرخطر (مانند رانندگی بی احتیاط) تکامل می‌یابد. زیرگروه غالب عدم توجه شایع‌تر می‌شود و نیاز به استقلال علائم را برجسته می‌کند. پیامدهای رشدی نوجوانان در معرض خطر شامل ترک تحصیل، مشکل با همسالان و رفتارهای پرخطر (مانند مصرف مواد در ۳۰ درصد موارد) هستند. نقص در تنظیم عاطفی (۲۵-۴۵ درصد) با تغییرات هورمونی و فشارهای اجتماعی و بلوغ ناقص مدارهای فرونتو استریاتال تشدید می‌شود.

ADHD در بزرگسالی

در بزرگسالان، ADHD به صورت بی‌قراری ذهنی، مشکلات سازمان‌دهی، مدیریت زمان ضعیف و دشواری در حفظ تمرکز بروز می‌کند. این علائم عملکرد شغلی (بیکاری تا ۲ برابر)، مالی و روابط (طلاق تا ۳۰ درصد) را مختل می‌کنند. زیرگروه غالب عدم توجه غالب است، اما تکانشگری در تصمیم‌گیری‌ها همچنان باقی می‌ماند.

تا ۶۰ درصد از بزرگسالان، به‌ویژه زنان، در کودکی تشخیص داده نمی‌شوند، زیرا علائم عدم توجه کمتر جلب توجه می‌کند. این گروه با اضطراب یا افسردگی ثانویه مواجه‌اند که تشخیص را پیچیده می‌کند. مقیاس خودگزارش‌دهی ADHD بزرگسالان (ASRS) شیوع ۴-۲.۵ درصد را تأیید می‌کند.

ملاحظات رشدی - عصبی

• بلوغ عصبی

بلوغ قشر پیش‌پیشانی در ADHD با تأخیر ۳-۵ ساله همراه است که با نازکی قشری و کاهش حجم ماده خاکستری در dlPFC و ACC دیده می‌شود. این تأخیر، در کودکی به نقص خودتنظیمی، در نوجوانی به

مشکلات عاطفی و در بزرگسالی به اختلال در وظایف پیچیده منجر می‌شود.

• تعاملات شبکه‌ای

اختلال در تعامل شبکه حالت پیش‌فرض (DMN) و شبکه کنترل اجرایی (ECN) در طول رشد مشهود است. در کودکی، بیش‌فعالی استریاتوم غالب است و در بزرگسالی، کاهش اتصال dIPFC و تداخل DMN برجسته می‌شود. کاهش دوپامین در مدارهای فرونتو-استریاتال تداوم علائم را توضیح می‌دهد، اگرچه عادی‌سازی نسبی در برخی با بهبود همراه است.

🔧 عوامل محیطی

عوامل محیطی تظاهرات ADHD را تعدیل می‌کنند، به نحوی که حمایت محیطی علائم را کاهش داده و استرس آن‌ها را تشدید می‌کند. این بررسی‌ها نشان می‌دهند که ADHD با تغییرات رشدی در تظاهرات و بلوغ عصبی همراه است. درک این سیر برای تشخیص دقیق و مداخلات متناسب با سن ضروری است.

🌱 شرایط همزمان و رویکردهای انطباقی در کودکان در مقابل بزرگسالان

ADHD در ۶۵-۵۰ درصد موارد از کودکی تا بزرگسالی ادامه می‌یابد و با تغییر پروفایل هم‌ابتلائی و نیازهای انطباقی، اغلب با اختلالات روانپزشکی و رشدی همراه می‌شود که شدت علائم و پیچیدگی درمان را افزایش می‌دهند. این فصل شرایط همزمان و رویکردهای متناسب با سن را بررسی می‌کند تا تشخیص و مدیریت مؤثری را تسهیل نماید.



شرایط همزمان در کودکی

کودکان (۱۲-۶ سال) نرخ بالایی از هم‌ابتلایی دارند:

- **اختلال نافرمانی مقابله‌ای (ODD) و اختلال سلوک (CD):** ۶۵-۵۰ درصد کودکان مبتلا به ADHD با ODD (نافرمانی) یا CD (رفتارهای تهاجمی) هم‌ابتلایی دارند که با تکانشگری تشدید می‌شود.
- **اختلالات یادگیری خاص (SLD):** تا ۴۰ درصد از کودکان مبتلا با مشکلاتی مانند دیس‌لکسیا مواجه‌اند که با نقص عملکرد اجرایی مرتبط است.
- **اختلالات اضطرابی و خلقی:** اضطراب (۴۰-۲۵ درصد) و افسردگی (۲۰-۱۵ درصد) از فشارهای اجتماعی و تحصیلی ناشی می‌شوند.
- **اختلال طیف اوتیسم (ASD):** ۵۰-۲۰ درصد هم‌پوشانی دارند و نقص‌های اجتماعی را تشدید می‌کنند.
- **اختلالات تیک:** ۲۰ درصد موارد با تیک یا سندرم توره همراه‌اند که به ناهنجاری‌های دوپامینرژیک مرتبط است.

شرایط همزمان در بزرگسالی

در بزرگسالان (۱۸ سال به بالا)، شرایط مزمن برجسته‌تر هستند:

- **اختلالات خلقی:** خطر افسردگی اساسی (۳ برابر) و دیستایمی (۶ برابر) با تنظیم عاطفی ضعیف افزایش می‌یابد.
- **اختلالات اضطرابی:** اضطراب فراگیر، هراس و OCD تا ۴۰ درصد شایع‌اند و با نشخوار فکری مرتبطند.

- **اختلالات سوء مصرف مواد (SUDs):** خطر ۲-۳ برابری، به ویژه در موارد درمان نشده، به دلیل تکانشگری دیده می شود.
- **اختلالات شخصیت:** اختلال شخصیت مرزی (BPD، ۱۵ درصد) و ضداجتماعی (ASPD، ۱۰ درصد) با بی ثباتی عاطفی هم پوشانی دارند.
- **اختلالات خواب:** بی خوابی (۷۰ درصد) و سندرم پای بی قرار (RLS، ۲۰ درصد) با اختلال ریتم شبانه روزی مرتبطند.

🔗 **رویکردهای متناسب با سن برای بیماران مبتلا به ADHD**

نقص در عملکرد اجرایی و تنظیم عاطفی، همراه با تغییر در مدارهای فرونتو استریاتال، هم ابتهایی را تشدید می کند. فشارهای محیطی در کودکان (مانند مدرسه) و استرس اجتماعی در بزرگسالان این شرایط را پیچیده تر می کنند، از این رو مدیریت ADHD و هم ابتهایی را نیازمند رویکردهای انطباقی است.

🔗 **رویکردهای انطباقی برای کودکان مبتلا به ADHD**

- **رفتار درمانی:** تکنیک های تقویت مثبت، رفتارهای مخرب را ۴۰-۵۰ درصد کاهش می دهند.
- **حمایت آموزشی:** برنامه های آموزشی فردی (IEPs) عملکرد تحصیلی را تا ۳۰ درصد بهبود می بخشند.
- **آموزش والدین:** برنامه هایی مانند Years Incredible استرس خانوادگی را کاهش می دهند.
- **آموزش مهارت های اجتماعی:** مداخلات گروهی انزوای مرتبط با ASD یا اضطراب را بهبود می بخشند.
- **دارودرمانی:** محرک ها (مانند متیل فنیدات) توجه را در ۷۰-۸۰ درصد موارد



بهبود داده و با اتوموکستین برای تیک یا اضطراب ترکیب می‌شوند.

○ رویکردهای انطباقی برای بزرگسالان مبتلا به ADHD

- **درمان شناختی-رفتاری (CBT):** بازسازی شناختی، علائم ADHD و افسردگی را تا ۴۰ درصد کاهش می‌دهد.
- **مربیگری:** مدیریت زمان و عملکرد شغلی را تا ۲۵ درصد بهبود می‌بخشد.
- **ذهن‌آگاهی:** تمرین‌های کاهش استرس مبتنی بر ذهن‌آگاهی (MBSR) تمرکز را تقویت کرده و اضطراب را ۳۰ درصد کاهش می‌دهند.
- **دارودرمانی:** محرک‌ها (مانند لیزدگزامفتامین) و غیرمحرک‌ها (مانند بوپروپیون) با توجه به اختلالات سوء‌مصرف مواد یا خواب تنظیم می‌شوند.
- **اصلاح سبک زندگی:** ورزش هوازی و روال‌های منظم، دوپامین و خواب را بهبود می‌بخشند.

این بررسی‌ها نشان می‌دهند که ADHD با هم‌ابتلائی‌های متفاوتی در کودکان و بزرگسالان همراه است. رویکردهای انطباقی متناسب با سن، از رفتار درمانی در کودکان تا CBT و مربیگری در بزرگسالان، برای مدیریت مؤثر ضروری‌اند.

درمان دارویی ADHD

مداخلات دارویی، شامل محرک‌ها و غیرمحرک‌ها، ستون اصلی درمان ADHD هستند و هر یک مکانیسم‌ها و پروفایل‌های متفاوتی دارند. این فصل به

بررسی این داروها، مکانیسم‌های فارماکولوژیک، اثربخشی و ملاحظات بالینی می‌پردازد.

داروهای محرک

محرک‌ها به‌عنوان خط اول درمان ADHD شناخته می‌شوند و با افزایش دوپامین و نوراپی‌نفرین در مدارهای فرونتو-استریاتال، توجه و خودتنظیمی را بهبود می‌بخشند.

• داروهای محرک مبتنی بر متیل‌فنیدات

متیل‌فنیدات (مانند ریتالین و کانسرta) بازجذب دوپامین و نوراپی‌نفرین را مهار کرده و غلظت آن‌ها را در قشر پیش‌پیشانی (PFC) و استریاتوم افزایش می‌دهد. فرمولاسیون‌های فوری‌رهش (۳-۵ ساعت) و طولانی‌رهش (۸-۱۲ ساعت) انعطاف‌پذیری دوز را فراهم می‌کنند. متاآنالیزها اثربخشی آن را با $SMD=0.49$ در بزرگسالان و $0.7-0.9$ در کودکان و نرخ پاسخ $70-80$ درصد تأیید کرده‌اند. عوارض جانبی شامل بی‌خوابی (۱۰-۲۰ درصد)، کاهش اشتها (تا ۳۰ درصد) و سردرد است که با تنظیم دوز قابل کنترل‌اند.

• داروهای محرک مبتنی بر آمفتامین

آمفتامین‌ها (مانند آدرال و ویوانس) بازجذب و آزادسازی دوپامین و نوراپی‌نفرین را تقویت کرده و اثر قوی‌تری در استریاتوم دارند. لیزدگزامفتامین (۱۰-۱۴ ساعت) خطر سوء‌مصرف را کاهش می‌دهد. بررسی کارکرین اثربخشی آن‌ها را با $SMD=-0.73$ و با برتری در کاهش تکانشگری نشان داده است.

عوارض آمفتامین‌ها شامل بی‌خوابی (۱۵-۲۵ درصد)، افزایش فشار خون و خطر عوارض قلبی است، ازاین‌رو پایش ECG در بیماران پرخطر



توصیه می‌شود. محرک‌ها به دلیل شروع سریع (۶۰-۳۰ دقیقه) ترجیح داده می‌شوند، اما پتانسیل سوءمصرف و عوارض آنها نیاز به غربالگری دقیق دارد.

داروهای غیرمحرک

داروهای غیرمحرک برای بیمارانی که محرک‌ها را تحمل نمی‌کنند یا در معرض خطر سوءمصرف قرار دارند، مناسب بوده و اثری تدریجی دارند.

• آتوموکستین

آتوموکستین (استراترا) بازجذب نوراپی‌نفرین را مهار کرده و دوپامین را در PFC تقویت می‌کند. این دارو با دوز ۱۰۰-۴۰ میلی‌گرم و شروع اثر در ۴-۲ هفته، نرخ پاسخ ۶۰-۵۰ درصد دارد. عوارض آن شامل تهوع (۱۵-۱۰ درصد)، بی‌خوابی و خستگی است و پایش خلقی به دلیل خطر خودکشی (۴ درصد) ضرورت دارد.

• گوانفاسین و کلونیدین

آگونیست‌های α_2 -آدرنرژیک (مانند اینتونیو) گیرنده‌های PFC را تحریک کرده و توجه را بهبود می‌بخشند. گوانفاسین طولانی‌رهش (۴-۱ میلی‌گرم) در کودکان با تیک یا بیش‌فعالی مؤثر است. عوارض شامل خواب‌آلودگی (۳۰-۲۰ درصد) و افت فشار خون هستند.

• بوپروپیون

بوپروپیون (ولبوترین) بازجذب دوپامین و نوراپی‌نفرین را مهار کرده و برای افسردگی همزمان مناسب است؛ اثربخشی متوسط (-0.3 SMD) دارد و عوارضی مانند بی‌خوابی و خطر تشنج (۴ درصد) نیاز به پایش دارند.

اثر بخشی مقایسه‌ای و ملاحظات

محرک‌ها (SMD=0.7-1.0) اثر بخشی بیشتری نسبت به غیرمحرک‌ها دارند، اما غیرمحرک‌ها برای هم‌ابتلائی (اضطراب، تیک) یا خطر سوء مصرف ترجیح داده می‌شوند. انتخاب دارو به شدت علائم، هم‌ابتلائی، سن و ترجیحات بیمار بستگی دارد. فرمولاسیون طولانی‌رهش پایبندی را بهبود می‌بخشد و فوری‌رهش برای تنظیم دوز مناسب است. پایش منظم (وزن، خلق، ECG) و آموزش بیمار برای مدیریت عوارض به‌ویژه رشد در کودکان و خطر قلبی در بزرگسالان ضروری است.

بر این اساس، محرک‌ها و غیرمحرک‌ها هر دو در مدیریت ADHD مؤثرند و انتخاب آن‌ها باید شخصی‌سازی شود تا بهترین پیامدها را تضمین کند.

درمان‌های شناختی و رفتاری ADHD

درمان‌های شناختی و رفتاری (CBT) به‌عنوان مداخلاتی مؤثر در مدیریت ADHD، چه به‌تنهایی یا در ترکیب با دارودرمانی، جایگاه ویژه‌ای دارند. این رویکردها با هدف بهبود خودتنظیمی، مهارت‌های اجرایی و سازگاری عاطفی، مکمل درمان‌های دارویی هستند. این فصل به بررسی CBT و درمان‌های رفتاری، مکانیسم‌ها و اثر بخشی آن‌ها می‌پردازد.

درمان شناختی-رفتاری (CBT) برای ADHD

CBT یک روان‌درمانی ساختارمند است که افکار و رفتارهای ناکارآمد را هدف قرار داده و در ADHD بر خودمدیریتی و مهارت‌های مقابله‌ای تمرکز دارد. این رویکرد شامل ماژول‌هایی مانند مدیریت زمان (برنامه‌ریزی روزانه)، سازمان‌دهی (سیستم‌های ساختاریافته)، حل مسئله (تصمیم‌گیری) و بازسازی



شناختی (اصلاح افکار منفی) است. جلسات (۱۶-۱۰ جلسه) به صورت فردی یا گروهی با تکالیف خانگی برگزار می‌شوند.

متاآنالیز یانگ و همکاران (۲۰۲۰) اثربخشی CBT را در کاهش علائم اصلی ADHD (عدم توجه و تکانشگری) و مشکلات مرتبط (اضطراب و عزت نفس پایین) تأیید کرد. کارآزمایی سافرن و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد که CBT گروهی همراه دارو، مهارت‌های سازمانی را تا ۴۰ درصد و شدت علائم را ($SMD=0.6$) بهبود می‌بخشد، اگرچه اثرات تک‌درمانی نیز در بلندمدت (۱۲-۶ ماه) پایدار است.

در کودکان، CBT همراه آموزش والدین مؤثر است. CBT با تقویت عملکرد اجرایی (مانند حافظه کاری) و کاهش نشخوار فکری، فعالیت قشر پیش‌پیشانی (PFC) را افزایش می‌دهد و در بزرگسالان با تشخیص دیر هنگام یا هم‌ابتلایی (مانند افسردگی) کاربرد دارد.

🔗 درمان‌های رفتاری برای ADHD

درمان‌های رفتاری با استفاده از شرطی‌سازی عامل، رفتارهای مطلوب را تقویت و رفتارهای مشکل‌ساز را کاهش می‌دهند و در کودکان و نوجوانان رایج‌ترند.

🔗 آموزش والدین

برنامه‌هایی مانند Incredible Years والدین را با تکنیک‌های تقویت مثبت، زمان استراحت و روال‌های منظم مجهز می‌کنند. متاآنالیز دالی و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که این روش رفتارهای مخرب (مانند نافرمانی ODD) را به میزان ۴۰-۵۰ درصد کاهش داده ($SMD=0.5-0.7$) و پایبندی به تکالیف را به‌ویژه در کودکان پیش‌دبستانی بهبود می‌بخشد. این رویکرد خودتنظیمی را از طریق پاداش و پیامدهای مشخص تقویت می‌کند.

مداخلات کلاسی

این مداخلات شامل اقتصاد توکنی، کارت‌های گزارش روزانه و برنامه‌های رفتاری فردی است که رفتار در حین وظیفه را هدف قرار می‌دهند. کارآزمایی‌ها نشان می‌دهند که این روش‌ها عملکرد تحصیلی را تا ۳۰ درصد و اختلالات کلاسی را تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهند. ترکیب با محرک‌ها اثرات این مداخلات را تقویت می‌کند. درمان‌های رفتاری در کودکان زیر ۶ سال خط اول بوده و در سنین بالاتر مکمل دارودرمانی‌اند، اما به همکاری مراقبان وابسته‌اند.

رویکردهای درمانی ترکیبی

ترکیب CBT و درمان‌های رفتاری با دارودرمانی (مانند متیل‌فنیدات) نتایج بهتری نسبت به تک‌درمانی دارد. متاآنالیز جنسن و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که این رویکرد در بزرگسالان شدت علائم را بیشتر کاهش می‌دهد ($SMD=0.9$) در مقابل ۶۰٪ برای دارو). مطالعه MTA (۱۹۹۹) نیز بهبود ۶۰ درصدی در عملکرد اجتماعی و تحصیلی کودکان را تأیید کرد. با این حال، اثرات بلندمدت (۱۲-۶ ماه) مستلزم تقویت مداوم هستند.

داروها علائم اصلی را هدف قرار داده و CBT و درمان‌های رفتاری مهارت‌های اجرایی و سازگاری محیطی را تقویت می‌کنند که نقص‌های ساختاری ADHD (مانند کم‌فعالی PFC) را رفع می‌کند. این رویکرد در موارد شدید، هم‌ابتلائی (مانند اضطراب یا ODD) یا پاسخ ناکافی به دارو توصیه می‌شود. در بزرگسالان، CBT مدیریت شغلی و عاطفی را بهبود می‌بخشد و در کودکان، رفتار درمانی نیازهای آموزشی و اجتماعی را پاسخ می‌دهد.

این یافته‌ها نشان می‌دهند که CBT و درمان‌های رفتاری، به‌ویژه در ترکیب با دارو، مدیریت ADHD را با تقویت مهارت‌های اجرایی و خودتنظیمی بهبود می‌بخشند.



اصلاح سبک زندگی و نوروفیدبک در مدیریت ADHD

تغییرات سبک زندگی و نوروفیدبک به عنوان مداخلات مکمل در مدیریت ADHD نقش دارند. این فصل به بررسی تأثیر رژیم غذایی، فعالیت بدنی، خواب، مدیریت استرس و نوروفیدبک بر علائم ADHD و جایگاه آن‌ها در کنار درمان‌های سنتی می‌پردازد.

اصلاح سبک زندگی در مدیریت ADHD

عناصر سبک زندگی شامل رژیم غذایی، ورزش، خواب و مدیریت استرس، علائم ADHD را تعدیل کرده و به عنوان مداخلات کم‌هزینه کاربرد دارند:

• رژیم غذایی و تغذیه

رژیم غذایی با تأمین مواد مغذی مانند امگا-۳، زینک و منیزیم بر عملکرد شناختی و دوپامین اثر می‌گذارد. به عنوان مثال، مکمل امگا ۳ (۳۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم روزانه) توجه و تکانشگری را ۲۰-۳۰ درصد بهبود می‌بخشد. همچنین، حذف افزودنی‌های مصنوعی در کودکان حساس اثرات متوسطی دارد. کمبود آهن و زینک نیز با شدت علائم مرتبط است و مکمل‌سازی در موارد کمبود توصیه می‌شود.

• فعالیت بدنی

ورزش هوازی با افزایش BDNF، دوپامین و نوراپی‌نفرین در PFC و هیپوکامپ، عملکرد اجرایی و توجه را تقویت می‌کند. متاآنالیزها نشان داده‌اند که ورزش منظم (۳۰-۶۰ دقیقه، ۳-۵ بار در هفته) بیش‌فعالی را ۲۵ درصد و عدم توجه را ۳۰ درصد کاهش می‌دهد (-0.4=SMD). ورزش‌های شدید در کودکان و تمرینات ترکیبی (مانند یوگا) در بزرگسالان مؤثرند و خلق‌وخو را بهبود می‌بخشند.

• بهداشت خواب

خواب ناکافی کاتکول آمین‌ها و عملکرد اجرایی را مختل می‌کند. ADHD با تأخیر در فاز خواب و بی‌خوابی (تا ۷۰ درصد) مرتبط است. روال خواب ثابت شدت علائم را ۲۵-۲۰ درصد کاهش می‌دهد. مداخلاتی مانند بهداشت خواب و ملاتونین (۱-۳ میلی‌گرم) توجه را بهبود می‌بخشند. شایان ذکر است که محیط آرام توصیه می‌شود.

• مدیریت استرس

استرس مزمن محور HPA را بیش‌فعال کرده و نقص‌های اجرایی را تشدید می‌کند. تمرین‌های ذهن‌آگاهی (MBSR) به مدت ۸ هفته، توجه را ۳۰ درصد و تکانشگری را ۲۰ درصد کاهش می‌دهند (SMD=0.3-0.5). این روش مکمل CBT بوده و در بزرگسالان و نوجوانان مبتلا به اضطراب مؤثر است.

• نوروفیدبک به‌عنوان یک مداخله درمانی

نوروفیدبک با آموزش خودتنظیمی امواج مغزی (مانند کاهش تتا و افزایش بتا) توجه و مهار را بهبود می‌بخشد. از EEG برای ارائه بازخورد بصری یا صوتی استفاده شده و پروتکل‌هایی مانند کاهش نسبت تتا/بتا (TBR) یا تقویت SMR (۱۵-۱۲ هرتز) رایج‌اند.

جلسات نوروفیدبک (۲۰-۴۰ جلسه، ۳۰-۶۰ دقیقه) کم‌انگیختگی قشری را هدف قرار می‌دهند. متاآنالیز آرنس و همکاران (۲۰۱۴) اثربخشی نوروفیدبک را مشابه غیرمحرک‌ها با SMD=۰/۰۶ برای عدم توجه و ۰/۴ برای بیش‌فعالی نشان داد. با این حال، کارآزمایی‌های کور اثرات ضعیف‌تری گزارش کردند (SMD=0.2-0.3). پایداری بلندمدت (بیش از ۶ ماه) بحث‌برانگیز است و انجمن روانشناسی آمریکا آن را به‌عنوان درمان خط اول تأیید نمی‌کند، اما در



موارد مقاوم پیشنهاد می‌شود. این رویکرد برای بیمارانی که دارو را رد می‌کنند مناسب است، اما هزینه بالا و نیاز به جلسات متعدد دسترسی به آن را محدود می‌کند. اثرات نوروفیدیک در بزرگسالان کمتر مطالعه شده‌اند.

• ترکیب مداخلات

ترکیب تغییرات سبک زندگی و نوروفیدیک با درمان‌های سنتی شامل دارو و CBT، اثرات هم‌افزا دارد. این رویکردها نقص‌های عملکردی و چالش‌های محیطی ADHD را هدف قرار داده و پیامدها را بهبود می‌بخشند. در مجموع می‌توان اذعان داشت که اصلاحات سبک زندگی و نوروفیدیک، به‌ویژه در ترکیب با درمان‌های استاندارد، مدیریت ADHD را از طریق تعدیل عوامل عصبی رفتاری و محیطی تقویت می‌کنند.

مروری بر جدیدترین راهنماهای بالینی در مدیریت ADHD

ADHD نیازمند رویکردی مبتنی بر شواهد است که در دستورالعمل‌های معتبر جهانی و بومی منعکس شده‌اند. این فصل به بررسی توصیه‌های DSM-5، آکادمی اطفال آمریکا (AAP)، انجمن ملی سلامت و تعالی بالینی بریتانیا (NICE) و وزارت بهداشت ایران می‌پردازد.

🔗 دستورالعمل‌های DSM-5 برای درمان ADHD

DSM-5 (APA, 2013) چارچوبی چندوجهی و متناسب با سن برای درمان ADHD ارائه می‌دهد:

- **کودکان پیش‌دبستانی (۴-۵ سال):** مداخلات رفتاری مانند آموزش والدین اول است. متیل‌فنیدات با دوز پایین (۰.۵-۲ میلی‌گرم) تنها در

موارد شدید و پس از عدم پاسخ به رفتار درمانی (۱۲-۸ هفته) توصیه می‌شود.

- **کودکان دبستانی (۱۱-۶ سال):** ترکیب داروهای تأییدشده (متیل فنیدات، آمفتامین‌ها) و رفتار درمانی با اثربخشی بالاتر ($SMD=0.9$) نسبت به تک‌درمانی ($SMD=0.6$) برتری دارد.
- **نوجوانان (۱۸-۱۲ سال):** محرک‌ها یا غیرمحرک‌ها (مانند آتوموکستین) همراه با رفتار درمانی یا CBT با تمرکز بر خودمدیریتی و هم‌ابتلائی پیشنهاد می‌شود.
- **بزرگسالان:** محرک‌ها (مانند لیزدگزامفتامین) خط اول بوده و CBT عملکرد اجرایی (EF) و تنظیم عاطفی را بهبود می‌بخشد.
- DSM-5 بر همکاری چندجانبه (والدین، معلمان) و پایش منظم (هر ۳-۶ ماه) برای تنظیم دوز و ارزیابی عوارض تأکید دارد (APA, 2013).

دستورالعمل‌های آکادمی اطفال آمریکا (AAP) و NICE

- **کودکان پیش‌دبستانی:** رفتار درمانی با آموزش والدین خط اول درمان است.
- **۱۱-۶ سال:** ترکیب دارو (متیل فنیدات یا آمفتامین) و رفتار درمانی با نرخ پاسخ ۷۰-۸۰ درصد توصیه می‌شود.
- **نوجوانان:** دارو با حمایت روانی اجتماعی و آموزش خودتنظیمی پیشنهاد می‌شود.
- **پایش:** ارزیابی عوارض (مانند رشد خطی) با ابزارهایی مانند مقیاس تبه‌بندی Vanderbilt ضروری است.



دستورالعمل‌های NICE (۲۰۱۸)

- **زیر ۵ سال:** آموزش گروهی والدین (۱۲-۸ جلسه) بدون دارو، مگر در موارد شدید.
- **۵ سال به بالا:** محرک‌ها خط اول و آتوموکستین یا گوانفاسین خط دوم‌اند. CBT برای نوجوانان و بزرگسالان با علائم متوسط تا شدید توصیه می‌شود.
- آموزش روانی برای خانواده‌ها و پایش قلبی عروقی پیش از محرک‌ها الزامی است.

توصیه‌های وزارت بهداشت ایران (۱۳۹۸)

دستورالعمل‌های ایران با استانداردهای جهانی هم‌راستا بوده و عناصر بومی را در بر می‌گیرند. ارزیابی جامع شامل مصاحبه بالینی، مشاهدات رفتاری و مقیاس‌های استاندارد (مانند مقیاس‌های رتبه‌بندی کانرزا است. غربالگری هم‌ابتلائی (اضطراب، افسردگی) و عوامل محیطی (استرس خانوادگی) با پرسشنامه‌های بومی‌شده توصیه می‌شود. رویکردهای درمانی توصیه‌شده به شرح ذیل هستند:

- **دارودرمانی:** متیل‌فنیدات (۶۰-۱۰ میلی‌گرم روزانه) خط اول بوده و آتوموکستین (۴۰-۱۰۰ میلی‌گرم) در صورت عدم دسترسی جایگزین می‌شود. پایش عوارض (بی‌خوابی، کاهش وزن) ضروری است.
- **مداخلات غیردارویی:** رفتار درمانی (آموزش والدین، مداخلات کلاسی)، آموزش روانی و حمایت آموزشی با تأکید بر دسترسی در مدارس و مراکز بهداشت پیشنهاد می‌شود.

• **طب سنتی ایرانی:** گیاهانی مانند گل ساعتی، زعفران (۲۰-۳۰ میلی‌گرم، روزانه) و شربت بادام شیرین بررسی شده‌اند. متاآنالیز آخوندزاده و همکاران (۲۰۱۹) اثرات متوسط زعفران ($SMD=0.4-0.6$) را نشان داد، اما شواهد آن مقدماتی است و نیاز به کارآزمایی‌های بیشتر وجود دارد. طب سنتی ایرانی با پایش دقیق به‌عنوان مکمل در موارد مقاوم پیشنهاد می‌شود. پزشکان باید زمینه فرهنگی و ترجیحات بیمار را در نظر گرفته و ترکیب CBT با طب سنتی ایرانی را با پروتکل‌های استاندارد بررسی کنند.

در مجموع، دستورالعمل‌های جهانی و بومی ADHD بر رویکردهای ترکیبی دارویی، رفتاری و بومی‌شده تأکید دارند تا پیامدهای بیماران را بهینه کنند.

منابع

1. Salari, N., Ghasemi, H., Abdoli, N. et al. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* 49, 48 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01456-1>.
2. Popit S, Serod K, Locatelli I, Stuhec M. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): systematic review and meta-analysis. *European Psychiatry*. 2024;67(1):e68. doi:10.1192/j.eurpsy.2024.1786.
3. Hakim Shoostari M, Shariati B, Kamalzadeh L, Naserbakht M, Tayefi B, Taban M. The prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in Iran: An updated systematic review. *Med J Islam Repub Iran*. 2021 Jan 14;35:8. doi: 10.47176/mjiri.35.8. PMID: 33996659; PMCID: PMC8111633.



4. Popit S, Serod K, Locatelli I, Stuhec M (2024). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): systematic review and meta-analysis. *European Psychiatry*, 67(1), e68,1–23.
5. Ayano G, Tsegay L, Gizachew Y, Demelash S, Alati R. The Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: An Umbrella Review of Global Evidence. *European Psychiatry*. 2024;67(S1):S76-S76. doi:10.1192/j.eurpsy.2024.203
6. Ayano G, Demelash S, Gizachew Y, Tsegay L, Alati R. The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. *J Affect Disord*. 2023 Oct 15;339:860-866. doi: 10.1016/j.jad.2023.07.071. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37495084.
7. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015 Apr;135(4):e994-1001. doi: 10.1542/peds.2014-3482. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25733754.
8. Shooshtary MH, Chimeh N, Najafi M, et al. The prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Iran: A systematic review. *Iranian Journal of Psychiatry*. 2010 ;5(3):88-92. PMID: 22952498; PMCID: PMC3430505.
9. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007 Jun;164(6):942-8. doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.942. PMID: 17541055.
10. Hatton L, Warr G. The architecture of the genome integrates scale independence with inverse symmetry.

- Academia Molecular Biology and Genomics. 2025;2(2).
11. Al-Marzouqi Z. Prevalence of ADHD and Related Factors in Some Asian Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis Protocol. *Eastern Journal of Healthcare*.
 12. Song P, Zha M, Yang Q, Zhang Y, Li X, Rudan I; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2021;11:04009.
 13. Bush G. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(1):278-300. doi: 10.1038/npp.2009.120. PMID: 19759528; PMCID: PMC3055423.
 14. Dubreuil-Vall L, Ruffini G, Camprodon JA. Deep Learning Convolutional Neural Networks Discriminate Adult ADHD From Healthy Individuals on the Basis of Event-Related Spectral EEG. *Front Neurosci*. 2020 Apr 9;14:251. doi: 10.3389/fnins.2020.00251. PMID: 32327965; PMCID: PMC7160297.
 15. Latifi B, Amini A, Motie Nasrabadi A. Siamese based deep neural network for ADHD detection using EEG signal. *Comput Biol Med*. 2024 Nov;182:109092. doi: 10.1016/j.combiomed.2024.109092. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39255658.
 16. Kulkarni V, Nemade B, Patel S, Patel K, Velpula S. A short report on ADHD detection using convolutional neural networks. *Front Psychiatry*. 2024 Sep 5;15:1426155. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1426155. PMID: 39301220; PMCID: PMC11410607.
 17. Loh, H.W., Ooi, C.P., Oh, S.L. et al. ADHD/CD-NET: automated EEG-based characterization of ADHD and



- CD using explainable deep neural network technique. *Cogn Neurodyn* 18, 1609–1625 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11571-023-10028-2>.
18. Loh HW, Ooi CP, Oh SL, Barua PD, Tan YR, Molinari F, March S, Acharya UR, Fung DSS. Deep neural network technique for automated detection of ADHD and CD using ECG signal. *Comput Methods Programs Biomed.* 2023 Nov;241:107775. doi: 10.1016/j.cmpb.2023.107775. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37651817.
 19. Hernández-Capistran, J., Sánchez-Morales, L.N., Alor-Hernández, G., Bustos-López, M., Sánchez-Cervantes, J.L. (2023). Machine and Deep Learning Algorithms for ADHD Detection: A Review. In: Rivera, G., Rosete, A., Dorronsoro, B., Rangel-Valdez, N. (eds) *Innovations in Machine and Deep Learning. Studies in Big Data*, vol 134. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-40688-1_8.
 20. Lin IC, Chang SC, Huang YJ, Kuo TBJ, Chiu HW. Distinguishing different types of attention deficit hyperactivity disorder in children using artificial neural network with clinical intelligent test. *Front Psychol.* 2023 Jan 11;13:1067771. doi: 10.3389/fpsyg.2022.1067771. PMID: 36710799; PMCID: PMC9875079.
 21. Khullar, V., Salgotra, K., Singh, H.P. et al. Deep Learning-Based Binary Classification of ADHD Using Resting State MR Images. *Augment Hum Res* 6, 5 (2021). <https://doi.org/10.1007/s41133-020-00042-y>.
 22. Amirmasoud Ahmadi, Mehrdad Kashefi, Hassan Shahrokhi, Mohammad Ali Nazari, Computer aided diagnosis system using deep convolutional neural networks for ADHD subtypes, *Biomedical Signal Processing*

- and Control, Volume 63, 2021, 102227, ISSN 1746-8094, <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102227>.
23. Moghaddari M, Lighvan MZ, Danishvar S. Diagnose ADHD disorder in children using convolutional neural network based on continuous mental task EEG. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020 Dec;197:105738. doi: 10.1016/j.cmpb.2020.105738. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32927404.
 24. https://www.cdc.gov/adhd/about/index.html?utm_source=chatgpt.com
 25. Schachar, R. Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Recent Updates and Future Prospects. *Curr Dev Disord Rep* 1, 41–49 (2014). <https://doi.org/10.1007/s40474-013-0004-0>
 26. Faraone, S.V. Understanding Environmental Exposures and ADHD: a Pathway Forward. *Prev Sci* 25 (Suppl 2), 337–342 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11121-024-01672-z>
 27. Kadlaskar, G., Piergies, A., Miller, M. (2023). Environmental Risk Factors for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: Matson, J.L. (eds) *Clinical Handbook of ADHD Assessment and Treatment Across the Lifespan*. Autism and Child Psychopathology Series. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-41709-2_9
 28. Kim JH, Kim JY, Lee J, Jeong GH, Lee E, Lee S, Lee KH, Kronbichler A, Stubbs B, Solmi M, Koyanagi A, Hong SH, Dragioti E, Jacob L, Brunoni AR, Carvalho AF, Radua J, Thompson T, Smith L, Oh H, Yang L, Grabovac I, Schuch F, Fornaro M, Stickley A, Rais TB, Salazar de Pablo G, Shin



- Jl, Fusar-Poli P. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *Lancet Psychiatry*. 2020 Nov;7(11):955-970. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30312-6. PMID: 33069318.
29. Schachar, R. Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Recent Updates and Future Prospects. *Curr Dev Disord Rep* 1, 41–49 (2014). <https://doi.org/10.1007/s40474-013-0004-0>
30. Froehlich, T.E., Anixt, J.S., Loe, I.M. et al. Update on Environmental Risk Factors for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 13, 333–344 (2011). <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0221-3>
31. Faraone, S.V., Larsson, H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 24, 562–575 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
32. Kim, Jae Han et al. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *The Lancet Psychiatry*, Volume 7, Issue 11, 955 – 970.
33. Elwin, M., Elvin, T. & Larsson, JO. Symptoms and level of functioning related to comorbidity in children and adolescents with ADHD: a cross-sectional registry study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 14, 30 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13034-020-00336-4>
34. Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry*. 2017 Aug 22;17(1):302. doi: 10.1186/s12888-017-1463-3. PMID: 28830387; PMCID: PMC5567978.
35. Murphy K, Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive

- impairments. *Compr Psychiatry*. 1996 Nov-Dec; 37(6):393-401. doi: 10.1016/s0010-440x(96)90022-x. PMID: 8932963.
36. Galvez-Contreras AY, Vargas-de la Cruz I, Beltran -Navarro B, Gonzalez-Castaneda RE, Gonzalez-Perez O. Therapeutic Approaches for ADHD by Developmental Stage and Clinical Presentation. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 8;19(19):12880. doi: 10.3390/ijerph191912880. PMID: 36232180; PMCID: PMC9566361.
37. Liu Y, Wang L, Xie S, Pan S, Zhao J, Zou M, Sun C. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms Impair Adaptive and Social Function in Children With Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*. 2021 Dec 22;12:654485. doi: 10.3389/fpsy.2021.654485. PMID: 35002788; PMCID: PMC8727694.
38. Clark B, Bélanger SA. ADHD in children and youth: Part 3-Assessment and treatment with comorbid ASD, ID, or prematurity. *Paediatr Child Health*. 2018 Nov;23(7): 485-490. doi: 10.1093/pch/pxy111. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30681666; PMCID: PMC6199634.
39. Miranda A, Berenguer C, Colomer C, Roselló R. Influence of the symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and comorbid disorders on functioning in adulthood. *Psicothema*. 2014;26(4):471-6. doi: 10.7334/psicothema2014.121. PMID: 25340893.
40. Stein MA, Szumowski E, Blondis TA, Roizen NJ. Adaptive skills dysfunction in ADD and ADHD children. *J Child Psychol Psychiatry*. 1995 May;36(4):663-70. doi: 10.1111/j.1469-7610.1995.tb02320.x. PMID: 7650089.
41. Elia, J., Ambrosini, P. & Berrettini, W. ADHD characteristics:



1. Concurrent co-morbidity patterns in children & adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2, 15 (2008). <https://doi.org/10.1186/1753-2000-2-15>
42. De Crescenzo F, Cortese S, Adamo N, Janiri L. Pharmacological and non-pharmacological treatment of adults with ADHD: a meta-review. *Evid Based Ment Health*. 2017 Feb;20(1):4-11. doi: 10.1136/eb-2016-102415. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27993933; PMCID: PMC10699262. Radonjić NV, Bellato A, Khoury NM, Cortese S, Faraone SV. Nonstimulant Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults: Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2023 May;37(5):381-397. doi: 10.1007/s40263-023-01005-8. Epub 2023 May 11. PMID: 37166701.
43. Isfandnia F, El Masri S, Radua J, Rubia K. The effects of chronic administration of stimulant and non-stimulant medications on executive functions in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024 Jul;162:105703. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105703. Epub 2024 May 6. PMID: 38718988.
44. Radonjić NV, Bellato A, Khoury NM, Cortese S, Faraone SV. Nonstimulant Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults: Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2023 May;37(5):381-397. doi: 10.1007/s40263-023-01005-8. Epub 2023 May 11. PMID: 37166701.
45. Peterson K, McDonagh MS, Fu R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Mar;197(1):1-11. doi: 10.1007/

- s00213-007-0996-4. Epub 2007 Nov 17. PMID: 18026719.
46. Isfandnia F, El Masri S, Radua J, Rubia K. The effects of chronic administration of stimulant and non-stimulant medications on executive functions in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024 Jul;162:105703. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105703. Epub 2024 May 6. PMID: 38718988.
 47. Bellato A, Perrott NJ, Marzulli L, Parlatini V, Coghill D, Cortese S. Systematic Review and Meta-Analysis: Effects of Pharmacological Treatment for Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder on Quality of Life. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2025 Mar;64(3):346-361. doi: 10.1016/j.jaac.2024.05.023. Epub 2024 May 30. PMID: 38823477.
 48. Cortese S. Pharmacologic Treatment of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *N Engl J Med*. 2020 Sep 10;383(11):1050-1056. doi: 10.1056/NEJMra1917069. PMID: 32905677.
 49. Chaulagain A, Lyhmann I, Halmøy A, et al. A systematic meta-review of systematic reviews on attention deficit hyperactivity disorder. *European Psychiatry*. 2023;66(1):e90. doi:10.1192/j.eurpsy.2023.2451
 50. Nageye F, Cortese S. Beyond stimulants: a systematic review of randomised controlled trials assessing novel compounds for ADHD. *Expert Rev Neurother*. 2019 Jul;19(7):707-717. doi:10.1080/14737175.2019.1628640. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31167583.
 51. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D, Catalá MA, Tabarés-Seisdedos R, Moher D. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit



- hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One*. 2017 Jul 12;12(7):e0180355. doi: 10.1371/journal.pone.0180355. PMID: 28700715; PMCID: PMC5507500.
52. Fan, HY., Sun, CK., Cheng, YS. et al. A pilot meta-analysis on self-reported efficacy of neurofeedback for adolescents and adults with ADHD. *Sci Rep* 12, 9958 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14220-y>
53. Barth, B., Mayer-Carius, K., Strehl, U. et al. A randomized-controlled neurofeedback trial in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sci Rep* 11, 16873 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95928-1>
54. Arns, M., Clark, C.R., Trullinger, M. et al. Neurofeedback and Attention-Deficit/Hyperactivity-Disorder (ADHD) in Children: Rating the Evidence and Proposed Guidelines. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 45, 39–48 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09455-2>
55. Enriquez-Geppert S, Smit D, Pimenta MG, Arns M. Neurofeedback as a Treatment Intervention in ADHD: Current Evidence and Practice. *Curr Psychiatry Rep*. 2019 May 28;21(6):46. doi: 10.1007/s11920-019-1021-4. PMID: 31139966; PMCID: PMC6538574.
56. Holton KF, Nigg JT. The Association of Lifestyle Factors and ADHD in Children. *J Atten Disord*. 2020 Sep;24(11):1511-1520. doi: 10.1177/1087054716646452. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27125993; PMCID: PMC5205565.

بیماری‌های نورودژنراتیو

بیماری‌های نورودژنراتیو^۱ اختلالاتی پیش‌رونده‌ای هستند که با از دست رفتن نورون‌ها و عملکرد عصبی، به نقص‌های شناختی، حرکتی و رفتاری منجر می‌شوند. این گروه شامل بیماری‌های آلزایمر^۲ (AD)، پارکینسون^۳ (PD)، هانتینگتون^۴ (HD) و اسکروز جانبی آمیوتروفیک^۵ (ALS) می‌شود که با وجود تظاهرات بالینی متفاوت، مکانیسم‌های پاتولوژیک مشترکی دارند که شناخت آنها برای توسعه درمان‌های هدفمند ضروری است.

مکانیسم‌های پاتولوژیک در بیماری‌های نورودژنراتیو

تاخوردگی نادرست و تجمع پروتئین

تاخوردگی نادرست پروتئین‌ها و تجمع آن‌ها به شکل فیبریل یا انکلوزیون، ویژگی اصلی نورودژنراسیون است که هموستاز سلولی را مختل می‌کند. این تجمعات سیگنال‌دهی سیناپسی، انتقال آکسونی و متابولیسم را به خطر می‌اندازند.

-
- | | |
|----------------------------------|-------------------------|
| 1. Neurodegenerative diseases | 2. Alzheimer's disease |
| 3. Parkinson's disease | 4. Huntington's disease |
| 5. Amyotrophic lateral sclerosis | |



- **بیماری آلزایمر:** پپتید آمیلوئید بتا ($A\beta$) پلاک‌های خارج سلولی و پروتئین تاو بیش‌فسفریله‌شده^۱ گره‌های نوروفیبریلاری (NFTs) تشکیل می‌دهند.
 - **بیماری پارکینسون:** آلفا-سینوکلئین، اجسام لوی^۲ را در نورون‌های دوپامینرژیک توده سیاه^۳ ایجاد می‌کند.
 - **بیماری هانتینگتون:** هانتینگتین جهش‌یافته با تکرارهای پلی‌گلوتامین (polyQ) انکلوژیون‌های داخل‌هسته‌ای تشکیل می‌دهد.
 - **ALS:** پروتئین‌های TDP-43 یا SOD1 تجمعات سیتوپلاسمی تشکیل می‌دهند.
- این تجمعات با اختلال در پروتئازوم و میتوکندری و تحریک آپوپتوز، مرگ نورونی را تسریع می‌کنند. شدت تجمع با پیشرفت بیماری هم‌بستگی بالایی دارد.

اختلال در مسیرهای تخریب پروتئین

سیستم یوبیکوئیتین پروتئازوم (UPS) و اتوفاژی لیزوزوم مسئول حذف پروتئین‌های معیوب‌اند، اما در نورودژنراسیون مختل می‌شوند. در آلزایمر، نقص UPS یوبیکوئیتیناسیون ناکافی $A\beta$ و تاو را سبب شده و تجمع آن‌ها را افزایش می‌دهد. همچنین در پارکینسون، جهش‌های پارکین (PARK2) عملکرد پروتئازوم را کاهش می‌دهند و نقص اتوفاژی، مانند جهش LAMP2 در ALS، تجمع پروتئین‌ها را تشدید می‌کند. مهار UPS در مدل‌های موشی آلزایمر تولید $A\beta$ را تا ۵۰ درصد افزایش می‌دهد. در پارکینسون، اختلال اتوفاژی با تجمع آلفا-سینوکلئین در بیماران با جهش LRRK2 مرتبط است.

1. Hyperphosphorylated tau
3. Substantia nigra

2. Lewy Bodies

اختلال عملکرد میتوکندریایی و استرس اکسیداتیو

اختلال عملکرد میتوکندریایی تولید ATP را کاهش داده و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را افزایش می‌دهد. در پارکینسون، نقص کمپلکس ۱ زنجیره انتقال الکترون، تولید ROS را افزایش می‌دهد. در آلزایمر نیز، β تنفس سلولی را مختل می‌کند و در ALS، جهش SOD1 رادیکال‌های آزاد را افزایش داده و آپوپتوز را تحریک می‌کند. سطوح ROS در بیماران مبتلا به اختلالات نورودژنراتیو ۲-۳ برابر بیشتر بوده و سطوح آنتی‌اکسیدان‌ها (مانند گلوتاتیون) تا ۴۰ درصد کاهش می‌یابد.

التهاب عصبی

التهاب عصبی^۱ از فعال‌سازی مزمن میکروگلیا و آستروسیت‌ها ناشی می‌شود که سایتوکاین‌های التهابی ($\text{TNF-}\alpha$ ، $\text{IL-1}\beta$) و نیتریک اکسید (NO) آزاد می‌کند. در آلزایمر، میکروگلیا در اطراف پلاک‌های $\text{A}\beta$ فعال شده و التهاب را تشدید می‌کند. پارکینسون، التهاب در توده سیاه مرگ نورون‌های دوپامینرژیک را تسریع می‌کند. تصویربرداری PET فعال‌سازی میکروگلیا را تا ۵۰ درصد بیشتر نشان می‌دهد.

سمیت تحریکی

سمیت تحریکی^۲ از فعال‌سازی بیش‌ازحد گیرنده‌های گلوتامات (NMDA)، AMPA) ناشی شده و ورود یون کلسیم (Ca^{2+}) را افزایش می‌دهد. در ALS، نقص EAAT2 مرگ موتونورون‌ها را تسریع می‌کند. در آلزایمر، $\text{A}\beta$ حساسیت گیرنده‌های NMDA را افزایش می‌دهد. مهارکننده‌های NMDA (مانند ممانتین) مرگ نورونی را تا ۳۰ درصد کاهش می‌دهند.

-
1. Neuroinflammation
 2. Excitotoxicity



اختلال در انتقال آکسونی

انتقال آکسونی در نورودژنراسیون مختل می‌شود. در HD، هانتینگتین جهش‌یافته انتقال میکروتوبولی را مختل می‌کند. در آلزایمر، تاو بیش‌فسفریله شده میکروتوبول‌ها را بی‌ثبات می‌کند. کاهش انتقال آکسونی در آلزایمر تا ۴۰ درصد با زوال شناختی هم‌بستگی دارد.

عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی

جهش‌های ژنتیکی در بیماری‌های نورودژنراتیو نقش اساسی دارند. در HD، تکرارهای CAG در ژن HTT پروتئین سمی تولید می‌کند. در آلزایمر، جهش‌های APP، PSEN1 و PSEN2 تولید Aβ را افزایش می‌دهند. در ALS، جهش‌های SOD1، C9orf72 و TDP-43 با اشکال خانوادگی مرتبطند. تغییرات اپی‌ژنتیکی مانند متیلاسیون DNA و استیلاسیون هیستون بیان ژن‌ها (مانند BDNF) را تنظیم می‌کنند. در آلزایمر، هیپومتیلاسیون پرموتر APP تولید Aβ را افزایش می‌دهد. تغییرات اپی‌ژنتیکی با شروع زود هنگام بیماری هم‌بستگی دارند. این بررسی مکانیسم‌های مشترک نورودژنراسیون را برجسته کرده و بر اهمیت هدف‌گذاری این مسیرها برای درمان تأکید دارد.

نقش التهاب عصبی و محور روده مغز

ارتباط دوسویه بین سیستم گوارشی و سیستم عصبی مرکزی (CNS)، موسوم به محور روده مغز، در پاتوژنز بیماری‌های نورودژنراتیو و التهابی مانند آلزایمر، پارکینسون و مولتیپل اسکلروزیس نقش کلیدی ایفا می‌کند. این فصل به

بررسی تعاملات میکروبیوم روده، التهاب عصبی و مداخلات درمانی مرتبط با این محور می‌پردازد.

محور روده-مغز: مروری کلی

محور روده-مغز شبکه‌ای دوطرفه است که سیستم عصبی روده‌ای (ENS)، سیستم عصبی خودمختار (ANS)، مسیرهای هورمونی و ایمنی را در بر می‌گیرد. میکروبیوم روده، متشکل از تریلیون‌ها میکروارگانیسم، با تولید متابولیت‌هایی مانند سروتونین، GABA و اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیره (SCFAs) نظیر بوتیرات، بر رفتار، شناخت و التهاب مغزی اثر می‌گذارد. CNS نیز از طریق محور هیپوتالاموس هیپوفیز آدرنال (HPA) و عصب واگ بر میکروبیوم اثر می‌گذارد که یک حلقه بازخوردی پویا تشکیل می‌دهد. این تعاملات محور روده مغز را به هدفی بالقوه برای درمان بیماری‌های عصبی تبدیل کرده است.

تأثیر میکروبیوم بر التهاب عصبی

التهاب عصبی با فعال‌سازی میکروگلیا و آستروسیت‌ها و آزادسازی سایتوکاین‌های التهاب‌زا (IL-6 ، $\text{TNF-}\alpha$ ، $\text{IL-1}\beta$) مشخص می‌گردد. التهاب مزمن در آلزایمر با رسوب آمیلوئید-بتا ($\text{A}\beta$) و در پارکینسون با تجمع آلفا-سینوکلئین همراه است که به اختلال سیناپسی و مرگ نورونی منجر می‌شود. در مولتیپل اسکلروزیس، التهاب با دمیالیناسیون مرتبط است. این فرآیندها سد خونی مغزی (BBB) را مختل کرده و شبکه‌های عصبی را آسیب‌پذیر می‌کنند.

میکروبیوم روده از طریق تعدیل ایمنی، تولید متابولیت و حفظ سد روده بر التهاب عصبی اثر می‌گذارد. میکروبیوم در عملکرد سلول‌های T تنظیمی (Tregs) و ماکروفاژها نقش دارد. تغییر در ترکیب میکروبیوم (دیس‌بیوزیس) التهاب سیستمیک را افزایش داده و به CNS منتقل می‌شود. کاهش باکتری‌های



تولیدکننده SCFA (مانند بیفیدوباکتریوم) نفوذپذیری روده و التهاب مغزی را تشدید می‌کند. SCFAها، به‌ویژه بوتیرات، با مهار هیستون داستیلاز (HDAC) و تحریک IL-10، التهاب را کاهش می‌دهند. در مقابل، متابولیت‌های التهاب‌زا مانند لیپوپلی‌ساکارید (LPS) در دیس‌بیوزیس، التهاب را تشدید می‌کنند. سد روده نیز تحت تأثیر میکروبیوم قرار دارد. میکروبیوم متعادل با حفظ پروتئین‌های اتصال محکم (زونولین و آکلودین) از نشت روده جلوگیری می‌کند. در پارکینسون، نشت روده با تجمع آلفا-سینوکلئین در ENS آغاز شده و ورود LPS به خون، التهاب عصبی را تحریک می‌کند. بیماران مبتلا به پارکینسون با نشت روده، سطوح بالاتری از نشانگرهای التهابی (مانند CRP) دارند.

مداخلات درمانی

شناخت محور روده مغز افق‌های درمانی نوینی گشوده است:

- **پروبیوتیک‌ها و پره‌بیوتیک‌ها:** سویه‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم با تقویت سد روده و افزایش SCFAها، التهاب را کاهش داده و در آنزایمر شناخت را بهبود می‌بخشند. اثربخشی این درمان‌ها به سویه میکروبی و دوز وابسته است.
- **مداخلات غذایی:** رژیم‌های غنی از فیبر (مانند رژیم مدیترانه‌ای) و غذاهای تخمیرشده میکروبیوم را به سمت تولید متابولیت‌های ضدالتهاب هدایت کرده و IL-6 را کاهش می‌دهند.
- **پیوند میکروبیوتای مدفوع^۱ (FMT):** ترکیب میکروبی را اصلاح کرده و در مدل‌های حیوانی پارکینسون علائم حرکتی و التهاب مغزی را بهبود می‌بخشد. استانداردسازی و ایمنی آن نیاز به بررسی دارد.

1. Fecal microbiota transplantation

• **تحریک عصب واگ (VNS):** با فعال‌سازی مسیر کولینرژیک ضدالتهابی، التهاب را کاهش داده و در مدل‌های نورودژنراتیو نویدبخش است. در مجموع، این بررسی نشان می‌دهد که محور روده مغز و التهاب عصبی در پاتوژنز بیماری‌های عصبی نقش دارند و مداخلات هدفمند مانند پروبیوتیک‌ها و رژیم غذایی می‌توانند به‌عنوان مکمل درمانی مؤثر باشند.

منابع

1. Zhang, W., Xiao, D., Mao, Q. et al. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Sig Transduct Target Ther* 8, 267 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01486-5>.
2. Jiale Liu, Wenjie Duan, Yushu Deng, Qiankun Zhang, Rong Li, Jun Long, Waqas Ahmed, Chenyang Gu, Yunhui Qiu, Hengsen Cai, Yong Hu, Lukui Chen. New Insights into Molecular Mechanisms Underlying Neurodegenerative Disorders. *J. Integr. Neurosci.* 2023, 22(3), 58. <https://doi.org/10.31083/j.jin2203058>
3. Wilson DM 3rd, Cookson MR, Van Den Bosch L, Zetterberg H, Holtzman DM, Dewachter I. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell.* 2023 Feb 16;186(4):693-714. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.032. PMID: 36803602.
4. Wareham, L.K., Liddel, S.A., Temple, S. et al. Solving neurodegeneration: common mechanisms and strategies for new treatments. *Mol Neurodegeneration* 17, 23 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00524-0>



5. Jellinger KA. Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *J Cell Mol Med.* 2010 Mar;14(3):457-87. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01010.x. Epub 2010 Jan 11. PMID: 20070435; PMCID: PMC3823450.
6. Dnyandev G. Gadhave, Vrashabh V. Sugandhi, Saurav Kumar Jha, Sopan N. Nangare, Gaurav Gupta, Sachin Kumar Singh, Kamal Dua, Hyunah Cho, Philip M. Hansbro, Keshav Raj Paudel, Neurodegenerative disorders: Mechanisms of degeneration and therapeutic approaches with their clinical relevance, *Ageing Research Reviews*, Volume 99, 2024, 102357, ISSN 1568-1637, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102357>.
7. Lamptey, R.N.L.; Chaulagain, B.; Trivedi, R.; Gothwal, A.; Layek, B.; Singh, J. A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 1851. <https://doi.org/10.3390/ijms23031851>
8. Cullinane PW, Wrigley S, Bezerra Parmera J, et al. Pathology of neurodegenerative disease for the general neurologist. *Practical Neurology* 2024;24:188-199.
9. Liu, Longsha et al. Microbiota and the gut-brain-axis: Implications for new therapeutic design in the CNS. *eBioMedicine*, Volume 77, 103908.
10. Ma, Q., Xing, C., Long, W. et al. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *J Neuroinflammation* 16, 53 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>
11. Kearns, R. Gut–Brain Axis and Neuroinflammation: The Role of Gut Permeability and the Kynurenine Pathway in Neurological Disorders. *Cell Mol Neurobiol* 44, 64 (2024).

<https://doi.org/10.1007/s10571-024-01496-z>

12. Goyal D, Ali SA, Singh RK. Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar 2;106:110112. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110112. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32949638.
13. O'Riordan, Kenneth J. et al. The gut microbiota-immune-brain axis: Therapeutic implications. *Cell Reports Medicine*, Volume 6, Issue 3, 101982.
14. Arneith, B. Gut–Brain Axis and Brain Microbiome Interactions from a Medical Perspective. *Brain Sci*. 2025, 15, 167. <https://doi.org/10.3390/brainsci15020167>.
15. Koppula S, Wankhede N, Kyada A, Ballal S, Arya R, Singh AK, Gulati M, Sute A, Sarode S, Polshettiwar S, Marde V, Taksande B, Upaganlawar A, Fareed M, Ume-kar M, Kopalli SR, Kale M. The gut-brain axis: Unveiling the impact of xenobiotics on neurological health and disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2025 Jan 10;136:111237. doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.111237. Epub 2024 Dec 26. PMID: 39732317.
16. Trisal, A., Singh, I., Garg, G. et al. Gut–brain axis and brain health: modulating neuroinflammation, cognitive decline, and neurodegeneration. *3 Biotech* 15, 25 (2025). <https://doi.org/10.1007/s13205-024-04187-0>.
17. Nakhhal, M.M.; Yassin, L.K.; Alyaqoubi, R.; Saeed, S.; Alderei, A.; Alhammadi, A.; Alshehhi, M.; Almehairbi, A.; Al Houqani, S.; BaniYas, S.; et al. The Microbiota–Gut–Brain Axis and Neurological Disorders: A Comprehensive Review. *Life* 2024, 14, 1234. <https://doi.org/10.3390/life14101234>.



18. Ashique S, Mohanto S, Ahmed MG, Mishra N, Garg A, Chellappan DK, Omara T, Iqbal S, Kahwa I. Gut-brain axis: A cutting-edge approach to target neurological disorders and potential synbiotic application. *Heliyon*. 2024 Jul 4;10(13):e34092. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34092. PMID: 39071627; PMCID: PMC11279763.
19. Bostick JW, Schonhoff AM, Mazmanian SK. Gut microbiome-mediated regulation of neuroinflammation. *Curr Opin Immunol*. 2022 Jun;76:102177. doi: 10.1016/j.coi.2022.102177. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35462279; PMCID: PMC9167715.

اپیدمیولوژی بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال عقل، با زوال شناختی پیش‌رونده، اختلال حافظه، تفکر و عملکرد روزانه مشخص می‌گردد. این بیماری بار سنگینی بر بیماران، خانواده‌ها و سیستم‌های بهداشتی تحمیل کرده و چالش‌های اقتصادی قابل‌توجهی ایجاد می‌کند.

شیوع جهانی آلزایمر

در سال ۲۰۲۱، بیش از ۵۵ میلیون نفر در جهان با زوال عقل زندگی می‌کردند که حدود ۶۰-۷۰ درصد آنها بیماران مبتلا به آلزایمر بودند. گزارش سازمان بین‌المللی بیماری آلزایمر (ADI) پیش‌بینی می‌کند که با پیری جمعیت جهانی، این تعداد به ۷۸ میلیون نفر در ۲۰۳۰ و ۱۳۹ میلیون نفر تا ۲۰۵۰ برسد (ADI, 2021). این افزایش در کشورهایی با درآمد کم و متوسط به دلیل محدودیت زیرساخت‌های بهداشتی برجسته‌تر خواهد بود.

بروز جهانی آلزایمر بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۹ حدود ۱۴۸ درصد افزایش یافته و از ۲/۹۲ میلیون به ۷/۲۴ میلیون مورد جدید رسیده است. این روند به افزایش امید به زندگی و بهبود تشخیص نسبت داده می‌شود، هرچند نرخ بروز استاندارد شده سنی در کشورهای توسعه‌یافته به دلیل عوامل محافظتی مانند تحصیلات، تثبیت شده، اما در مناطق در حال توسعه رو به افزایش است.

شیوع زوال عقل بسته به منطقه متفاوت است. در سال ۲۰۲۱، منطقه خاورمیانه و شمال آفریقا (MENA) شیوع استاندارد شده سنی ۷/۷۲۲ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر را گزارش کرد که نسبت به سال ۱۹۹۰، کاهش ۹/۴ درصد داشت که احتمالاً به دلیل بهبود سبک زندگی یا محدودیت داده‌هاست. در مقابل، آمریکای شمالی و اروپای غربی نرخ‌های بالاتری (تا ۱۰۰۰ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر)



دارند که با طول عمر و تشخیص بهتر همخوانی دارد. شیوع در زنان (۸-۷ درصد) به دلیل عوامل هورمونی و طول عمر بیشتر، بالاتر از مردان (۶-۵ درصد) است. عوامل خطر شامل سن (شیوع ۳۰-۲۵ درصد بالای ۸۵ سال)، ژنتیک (آل $\text{APOE } \epsilon 4$) و متغیرهایی مانند فشارخون بالا، دیابت و چاقی است. تحصیلات پایین نیز بار بیماری را افزایش می‌دهد.

شیوع آلزایمر در ایران

مطالعات در ایران شیوع متفاوتی گزارش کرده‌اند. بررسی آزاد و همکاران (۲۰۱۷) شیوع آلزایمر را در سنین ۶۷-۷۸ سال ۲/۳ درصد تخمین زد، درحالی‌که مطالعه ناوی‌پور و همکاران (۲۰۲۱) در افراد بالای ۶۰ سال شیوع زوال عقل را ۷/۹ درصد گزارش کرد. این نرخ در زنان (۸/۷ درصد) بالاتر از مردان (۶/۹ درصد) بود که با تفاوت‌های زیستی (استروژن) یا اجتماعی (دسترسی به مراقبت) همخوانی دارد. شیوع در مناطق شهری مانند تهران به دلیل تشخیص بهتر و طول عمر بیشتر، بالاتر از مناطق روستایی است.

بروز آلزایمر در ایران رو به افزایش است. مدل‌سازی‌ها پیش‌بینی کردند که تا سال ۲۰۲۴، بروز به ۱۱۸ مورد در هر ۱۰۰,۱۰۰ زن و ۱۰۹ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ مرد برسد. با روند سریع پیری جمعیت که تا سال ۲۰۵۰ حدود ۲۵ درصد افراد بالای ۶۰ سال را شامل می‌شود، ۱۰-۸ درصد سالمندان ممکن است طی دهه‌های آینده دچار آلزایمر شوند. این روند با افزایش امید به زندگی (از ۷۰ سال در سال ۱۹۹۰ به ۷۶ سال در سال ۲۰۲۰) و شیوع بیماری‌های عروقی هم‌راستا است.

بیماری آلزایمر بار اقتصادی سنگینی در ایران ایجاد می‌کند، به طوری که در سال ۲۰۱۷، هزینه‌های مستقیم از ۴۳۴ دلار در مراحل خفیف تا ۲۴۸۰ دلار در

مراحل شدید متغیر بود. در سال ۲۰۱۹، هزینه سالانه حدود ۸۱۰ میلیون دلار با میانگین ۶۸۳/۹۰ دلار به ازای هر بیمار در تهران، تخمین زده شد. هزینه‌های غیرمستقیم (مانند کاهش بهره‌وری) این بار را تشدید می‌کنند.

عوامل خطر خاص ایران شامل شیوع بالای دیابت (۱۲ درصد) و بیماری‌های قلبی عروقی (تا ۲۰ درصد در بالای ۶۰ سال) هستند که خطر آلزایمر را ۱.۵-۱۲ برابر افزایش می‌دهند. محدودیت دسترسی به تشخیص در مناطق روستایی نیز تشخیص به موقع را دشوار می‌کند.

شیوع آلزایمر در ایران (۷/۹ درصد) کمتر از کشورهای توسعه‌یافته (۱۰-۱۲ درصد) است که احتمالاً به دلیل جمعیت جوان‌تر، تشخیص کمتر یا فراوانی کمتر آلزایمر APOE ε4 باشد، اما روند صعودی بروز و پیری جمعیت با الگوهای جهانی همگرایی دارد. با این وجود، شایان ذکر است که منطقه MENA، شامل ایران، به دلیل تغییرات دموگرافیک و افزایش عوامل خطر عروقی در معرض افزایش بار آلزایمر است.

پاتوژن بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر، شایع‌ترین اختلال نورودژنراتیو، با زوال شناختی پیش‌رونده، اختلال حافظه و کاهش عملکرد اجرایی مشخص می‌گردد. ویژگی‌های پاتولوژیک اصلی AD شامل پلاک‌های خارج سلولی آمیلوئید بتا ($A\beta$) و گره‌خوردگی‌های نوروفیبریلاری (NFTs) داخل سلولی از پروتئین تاو بیش‌فسفریله شده است که عملکرد نورونی را مختل کرده و مرگ نورون‌ها را تسریع می‌کنند. این فصل مکانیسم‌های مولکولی تشکیل پلاک‌های آمیلوئید بتا و NFT، تعاملات آن‌ها و نقششان در پیشرفت بیماری آلزایمر را بررسی می‌کند.



پلاک‌های آمیلوئید بتا

پلاک‌های آمیلوئید بتا رسوبات خارج سلولی از پپتیدهای $A\beta$ هستند که از پروتئولیز پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) تولید می‌شوند. گلیکوپروتئین غشایی APP، در رشد نورونی، ترمیم سیناپسی و هموستاز کلسیم نقش دارد. پردازش APP در دو مسیر رخ می‌دهد:

- **مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک:** برش توسط آلفا-سکرتاز ($ADAM10$)، تولید پپتیدهای سمی را مهار کرده و $sAPP\alpha$ محافظ را آزاد می‌کند.
- **مسیر آمیلوئیدوژنیک:** برش توسط بتا-سکرتاز ($BACE1$) و گاما-سکرتاز، پپتیدهای $A\beta40$ و $A\beta42$ را تولید می‌کند. $A\beta42$ به دلیل تمایل به خودتجمعی، هسته پلاک‌ها را تشکیل می‌دهد.

$A\beta42$ به الیگومرهای محلول، پروتوفیبریل‌ها و فیبریل‌های نامحلول تبدیل شده و در قشر مغز و هیپوکامپ رسوب می‌کند. الیگومرهای $A\beta$ گیرنده‌های NMDA و AMPA را مختل کرده و پلاستیسیته سیناپسی را کاهش می‌دهند. پلاک‌ها میکروگلیاها را فعال کرده و سایتوکاین‌های التهابی ($IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$) تولید می‌کنند. تعامل $A\beta$ با فلزات (Cu^{2+})، گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را افزایش داده و آسیب میتوکندریایی را تشدید می‌کند.

تصویربرداری PET با ردیاب‌های آمیلوئید ($F\text{-florbetapir}^{18}$) نشان می‌دهد رسوب آمیلوئید بتا، ۲۰-۱۵ سال پیش از علائم آغاز شده و با زوال شناختی هم‌بستگی دارد. متآنالیز Villemagne و همکاران (۲۰۱۳) کاهش ۵۰ درصدی $A\beta42$ در مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به آلزایمر را تأیید کرد.

گره‌خوردگی‌های تاو

تاو، پروتئین مرتبط با میکروتوبول^۱ (MAP)، پایداری میکروتوبول‌ها را حفظ

1. Microtubule-associated protein

کرده و انتقال آکسونی را تسهیل می‌کند. فسفریلاسیون تاو توسط کینازها (CDK5, GSK-3 β) و دفسفریلاسیون آن توسط فسفاتازها (PP2A) تنظیم می‌شود. در آلزایمر، هایپرفسفریلاسیون تاو (به دلیل افزایش کینازها یا کاهش PP2A) اتصال آن به میکروتوبول‌ها را کاهش داده و ناپایداری سلولی ایجاد می‌کند. تاو بیش‌فوسفربله‌شده با فیلامنت‌های مارپیچی زوجی^۱ (PHFs) تجمع یافته و NFTها را تشکیل می‌دهد. ناپایداری میکروتوبول‌ها به اختلال در انتقال میتوکندری‌ها و وزیکول‌ها منجر می‌شود. همچنین، NFTها عملکرد دندربیتی را کاهش داده و آپوپتوز را از طریق کاسپازها تحریک می‌کنند. تاو پاتولوژیک مشابه پرایون بین نورون‌ها منتقل می‌شود.

تصویربرداری PET با ردیاب تاو (F-flortaucipir¹⁸) حاکی از همبستگی قوی تراکم NFTها در قشر آنتورینال و تیمورال با زوال شناختی است. سطح p-tau181 در مایع مغزی نخاعی بیماران ۲-۳ برابر سطح طبیعی افزایش می‌یابد.

ارتباط متقابل بین پلاک‌های آمیلوئید و گره‌خوردگی‌های تاو

فرضیه آبشار آمیلوئید

فرضیه آبشار آمیلوئید پیشنهاد می‌کند که تجمع $A\beta$ رویداد اولیه است که هایپرفسفریلاسیون تاو و تخریب عصبی را تحریک می‌کند. $A\beta_{42}$ کینازهای تاو (GSK-3 β) را فعال و PP2A را مهار می‌کند. الیگومرهای $A\beta$ استرس شبکه آندوپلاسمی و التهاب عصبی را القا کرده و تجمع تاو را تشدید می‌کنند. مدل‌های موشی (APP/PS1) نشان می‌دهند که رسوب $A\beta$ پیش از NFTها رخ داده و حذف $A\beta$ شدت تاو را کاهش می‌دهد. همچنین، مطالعه ADNI همبستگی کاهش $A\beta_{42}$ در مایع مغزی نخاعی با افزایش پروتئین تاو را تأیید کرد.

1. Paired helical filaments



○ دیدگاه‌های جایگزین

- **استقلال تاو:** آسیب‌شناسی تاو ممکن است مستقل از $A\beta$ در مراحل اولیه (مانند PART) رخ دهد.
- **هم‌افزایی:** متآنالیز بوش و هایمن (۲۰۲۰) نشان می‌دهد که $A\beta$ و تاو سمیت عصبی را، به‌ویژه در هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی، به‌صورت هم‌افزا تقویت می‌کنند.

🔪 تعاملات مولکولی

$A\beta$ و تاو در سطح سیناپسی پلاستیسیته را مختل می‌کنند. التهاب عصبی ناشی از $A\beta$ ($IL-1\beta$)، فسفریلاسیون تاو را از طریق مسیرهای MAPK افزایش می‌دهد.

در مجموع، پاتوژنز بیماری آلزایمر به‌طور جدایی‌ناپذیری با پلاک‌های آمیلوئید و NFTها مرتبط است که به‌صورت مستقل و هم‌افزا زوال شناختی را پیش می‌برند. $A\beta$ به‌عنوان محرک اولیه عمل کرده و NFTها نیز شدت آسیب را تشدید می‌کنند. شواهد مولکولی، تصویربرداری و مدل‌های حیوانی نقش محوری این عوامل را تأیید می‌کنند. تحقیقات آینده باید بر روشن‌سازی تعاملات هم‌افزای آن‌ها و توسعه درمان‌های هدفمند مانند مهارکننده‌های BACE1 و ضدتاو تمرکز کند تا پیشرفت آلزایمر را کند یا متوقف نماید.

🌿 استعداد ژنتیکی و عوامل خطر در بیماری آلزایمر

پاتوژنز بیماری آلزایمر چندوجهی است و از تعامل پیچیده عوامل ژنتیکی و غیرژنتیکی ناشی می‌شود که خطر ابتلا و پیشرفت بیماری را تعیین می‌کنند.

شناخت این عوامل برای شناسایی افراد در معرض خطر، توسعه رویکردهای پیشگیری و طراحی درمان‌های هدفمند ضروری است.

📌 عوامل ژنتیکی بیماری آلزایمر

• ژن آپولیپوپروتئین E (APOE)

ژن APOE، واقع در کروموزوم 19q13.2، نقش کلیدی در متابولیسم لیپیدها و انتقال کلسترول در CNS دارد. این ژن در سه آل اصلی ($\epsilon 2$ ، $\epsilon 3$ ، $\epsilon 4$) وجود دارد که خطر بیماری آلزایمر را به طور متفاوتی تحت تأثیر قرار می‌دهند:

• **آل $\epsilon 4$ APOE**: قوی‌ترین عامل خطر ژنتیکی شناخته‌شده برای بیماری آلزایمر دیررس^۱ (LOAD) است. حاملان هتروزیگوت ($\epsilon 4/\epsilon 3$) خطر نسبی ۳-۴ برابری و هموزیگوت‌ها ($\epsilon 4/\epsilon 4$) خطر ۱۲-۱۵ برابری دارند. APOE $\epsilon 4$ رسوب آمیلوئید بتا را تسریع کرده و پاکسازی آن را کاهش می‌دهد.

• **آل $\epsilon 2$ APOE**: اثر محافظتی دارد و خطر آلزایمر را، احتمالاً از طریق بهبود متابولیسم لیپیدی و کاهش تجمع $A\beta$ تا ۴۰ درصد کاهش می‌دهد.

• **آل $\epsilon 3$ APOE**: آل خنثی و شایع‌ترین نوع است. متآنالیز لمبرت و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد که ۲۰-۳۰ درصد موارد LOAD به APOE $\epsilon 4$ نسبت داده می‌شود، اما وجود آن به‌تنهایی شروع بیماری را تضمین نمی‌کند که نشان‌دهنده تعامل با عوامل محیطی و ژن‌های دیگر است. مطالعات گسترده همراهی ژنومی (GWAS) بیش از ۱۰۰ لوکوس ژنتیکی مرتبط با LOAD را شناسایی کرده‌اند که خطر را به صورت چندژنی تعدیل

1. Late-Onset AD



می‌کنند. ژن‌های کلیدی عبارت‌اند از:

- ژن **CLU (کلاسترین)**: در متابولیسم $A\beta$ و پاکسازی پلاک‌ها نقش دارد.

- ژن **PICALM (پروتئین سرهمبندی کلاترین متصل‌شونده به فسفاتیدیل اینوزیتول)**: اندوسیتوز و انتقال APP را تنظیم می‌کند.

- ژن **CR1 (گیرنده نوع ۱ کمپلمان)**: پاسخ ایمنی و فاگوسیتوز $A\beta$ توسط میکروگلیا را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

- ژن **TREM2**: واریانت‌های نادر (مانند R47H) خطر را ۴-۲ برابر افزایش داده و التهاب عصبی را تشدید می‌کنند. اثر هر واریانت به‌تنهایی اندک است، اما امتیاز خطر پلی‌ژنیک^۱ (PRS) می‌تواند افراد پرخطر را با دقت بیشتری شناسایی کند.

آلزایمر خانوادگی زودرس^۲ (EOFAD) فنوتایپ کمتر شایع بیماری آلزایمر است که کمتر از ۵ درصد موارد را تشکیل می‌دهد و معمولاً پیش از ۶۵ سالگی با الگوی وراثت اتوزوم غالب بروز می‌کند. سه ژن در بروز EOFAD دخیل‌اند:

- ژن **APP (کدکننده پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا)**

ژن APP در کروموزوم ۲۱ قرار دارد و جهش‌هایی مانند جهش سوئدی، پردازش آمیلوئیدوژنیک را افزایش داده و تولید $A\beta_{42}$ را بالا می‌برند. این ژن در بروز بیماری

- ژن **PSEN1 (کدکننده پرسنیلین ۱)**

ژن PSEN1 در کروموزوم ۱۴ واقع شده و علت ۸۰-۷۰ درصد موارد EOFAD

1. Polygenic Risk Score

2. Early-onset familial Alzheimer's disease

است. بیش از ۳۰۰ نوع جهش در PSEN1 شناخته شده‌اند که فعالیت گاما-سکرتاز را تغییر داده و نسبت $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ را افزایش می‌دهند.

• ژن PSEN2 (کدکننده پرسنیلین ۲)

ژن PSEN2 در کروموزوم ۱ قرار گرفته و فنوتیپ متغیرتر و نادرتری از EOFAD ایجاد می‌کند.

مطالعات نشان می‌دهند که نفوذ این جهش‌ها نزدیک به ۱۰۰ درصد است و بیماران مبتلا به EOFAD پاتولوژی شدیدتری در سنین پایین‌تر نشان می‌دهند.

🔗 عوامل خطر غیرژنتیکی بیماری آلزایمر

• **سن:** مهم‌ترین عامل خطر غیرژنتیکی است، چنانچه شیوع آلزایمر از ۱ درصد در افراد ۶۵ ساله به ۳۰-۲۵ درصد در افراد بالای ۸۵ سال افزایش می‌یابد. پیری با کاهش ذخیره شناختی، تجمع آسیب اکسیداتیو و اختلال پروتئوستاز همراه است.

• **سابقه خانوادگی:** وجود خویشاوند درجه اول مبتلا به آلزایمر، خطر ابتلا را ۱.۵-۲ برابر افزایش می‌دهد. این اثر ترکیبی از ژنتیک مشترک و عوامل محیطی خانوادگی (مانند رژیم غذایی) است. خطر ابتلا با تعداد بستگان مبتلا و شروع زود هنگام آن‌ها بیشتر می‌شود.

• عوامل قلبی عروقی و متابولیک:

• **فشارخون بالا:** فشارخون مزمن در میان‌سالی خطر آلزایمر را تا ۵۰ درصد، احتمالاً از طریق کاهش جریان خون مغزی و آسیب عروقی افزایش می‌دهد.



- **دیابت نوع ۲:** مقاومت به انسولین و هایپرگلیسمی، تجمع $A\beta$ و التهاب عصبی را تشدید می‌کنند.
- **هایپرکلسترولمی و چاقی:** لیپیدهای غیرطبیعی، متابولیسم $APOE$ و تشکیل پلاک را تقویت می‌کنند. متآنالیز لیوینگستون و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که ۳۰-۴۰ درصد موارد آلزایمر به عوامل عروقی قابل‌اصلاح نسبت داده می‌شوند.

• عوامل سبک زندگی و محیطی

- **عوامل محافظتی:** رژیم مدیترانه‌ای (امگا-۳، آنتی‌اکسیدان‌ها)، ورزش منظم (۳۰-۶۰ دقیقه، ۳-۵ بار در هفته) و تحریک شناختی (مانند مطالعه) خطر ابتلا را تا ۲۰-۳۰ درصد کاهش می‌دهند.
- **عوامل مضر:** سیگار (افزایش خطر ۴۰ درصد)، مصرف مزمن الکل (اختلال متابولیسم $A\beta$) و سموم (مانند فلزات سنگین) با پاتولوژی بیماری آلزایمر مرتبطند.

- **آسیب تروماتیک مغزی (TBI):** TBI متوسط تا شدید خطر بیماری آلزایمر را ۲-۴ برابر افزایش می‌دهد. مکانیسم‌های آن شامل رسوب فوری $A\beta$ ، فعال‌سازی میکروگلیا و اختلال در سد خونی مغزی است. متآنالیز لی و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد که این اثر در موارد مکرر یا شدیدتر قوی‌تر است ($OR=3.5$).

- **جنسیت:** زنان به دلیل طول عمر بیشتر و احتمالاً کاهش استروژن پس از یائسگی، شیوع بالاتری (۱/۵ برابر مردان) دارند.

🔗 تعامل ژنتیک و محیط در پاتوژنز بیماری آلزایمر

پاتوژنز بیماری آلزایمر از هم‌افزایی عوامل ژنتیکی و غیرژنتیکی ناشی می‌شود:

- افراد حامل آلل APOE ε4 که به فشارخون یا دیابت مبتلا هستند، تا ۵ برابر بیشتر در معرض خطر ابتلا به آلزایمر قرار دارند.
- ذخیره شناختی: تحصیلات بالا اثرات APOE ε4 را تعدیل کرده و شروع علائم را به تأخیر می‌اندازد.
- اپیژنتیک: متیلاسیون DNA و استیلاسیون هیستون بیان ژن‌های خطر (مانند APP) را تحت تأثیر عوامل محیطی قرار می‌دهند.

به طور خلاصه، بیماری آلزایمر از تعامل پیچیده استعداد ژنتیکی و عوامل خطر غیرژنتیکی سرچشمه می‌گیرد. APOE ε4 و جهش‌های خانوادگی خطر را به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌دهند، اما عوامل قابل‌اصلاح تا ۴۰ درصد موارد را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این درک جامع، توسعه رویکردهای پیشگیری (کنترل عروقی، ارتقای ذخیره شناختی) و درمان‌های شخصی‌سازی‌شده (هدف‌گیری مسیرهای ژنتیکی) را تسهیل می‌کند. تحقیقات آینده باید بر تعاملات ژن محیط، نشانگرهای اپیژنتیک و مدل‌های پیش‌بینی خطر تمرکز کنند تا بار جهانی آلزایمر کاهش یابد.

رویکردهای درمانی بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر درمان قطعی ندارد و رویکردهای کنونی بر مدیریت علائم و کند کردن پیشرفت بیماری متمرکزند. همچنین، رویکردهای نوین با هدف اصلاح پاتولوژی‌های اصلی مانند پلاک‌های آمیلوئید و گره‌خوردگی‌های تاو در حال توسعه‌اند. این فصل درمان‌های موجود، رویکردهای جدید و چالش‌های آینده را بررسی می‌کند.



رویکرد درمانی کنونی

• مهارکننده‌های استیل‌کولین‌استراز^۱ (AChEIs)

کاهش انتقال کولینرژیک در بیماری آلزایمر به نقص شناختی منجر می‌شود. مهارکننده‌های استیل‌کولین‌استراز مانند دونپیزیل (۱۰-۵ میلی‌گرم، روزانه)، ریواستیگمین و گالانتامین سطح استیل‌کولین را افزایش داده و برای آلزایمر خفیف تا متوسط تأیید شده‌اند. این داروها بهبود متوسطی در شناخت (۳-۲ واحد در ADAS-Cog، پس از ۶ ماه) ایجاد می‌کنند، اما بیماری را متوقف نمی‌کنند. عوارض آنها شامل تهوع، اسهال و برادری‌کاری است.

• آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA

سمیت تحریکی^۲ گلوتامات مرگ نورونی را تسریع می‌کند. مهمانین (۲۰-۱۰ میلی‌گرم روزانه)، آنتاگونیست غیررقابتی NMDA، برای آلزایمر متوسط تا شدید تأیید شده و عملکرد روزمره را بهبود می‌بخشد. ترکیب مهمانین با AChEI ها، زوال شناختی را تا ۱۲-۶ ماه کاهش می‌دهد (SMD=0.3). عوارض شامل سرگیجه و سردرد است.

• ایمونوتراپی‌های ضد آمیلوئید

آمیلوئید بتا ($A\beta$) در پاتوژنز آلزایمر نقش اساسی دارد. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال آدوکانومب و لکانمب، پلاک‌های $A\beta$ را هدف قرار می‌دهند. در مطالعه هابرلین و همکاران (۲۰۲۲)، آدوکانومب (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، ماهانه) پلاک‌ها را ۲۲-۲۷ درصد کاهش داد، اما بهبود شناختی محدود بود. در مطالعه دیگر در سال ۲۰۲۳، لکانمب زوال شناختی را ۲۷ درصد کند کرد. ناهنجاری‌های تصویربرداری مرتبط

1. Acetylcholinesterase inhibitor

2. Excitotoxicity

با آمیلوئید^۱ (ARIA) شامل ادم (ARIA-E) و خونریزی (ARIA-H) در ۴۰-۲۰ درصد بیماران دیده شد و به دلیل نسبت فایده خطر نامطلوب، در اتحادیه اروپا مورد تأیید قرار نگرفتند.

رویکردهای درمانی نوین

• درمان‌های ضد تاو

گره‌خوردگی‌های تاو (NFTs) در پیشرفت آلزایمر نقش پاتولوژیک اساسی دارند. مهارکننده‌های کیناز (مانند تیدگلوسیب)، آنتی‌بادی‌های ضد تاو (مانند گوسورانمب) و واکسن‌ها (مانند AADvac1) در مراحل کارآزمایی بالینی قرار دارند. در مطالعات صورت گرفته، گوسورانمب سطح تاو آزاد را کاهش داد، اما اثر بالینی آن محدود بود.

• درمان‌های ترکیبی

ترکیب AChEi ها و ممانتین اثرات هم‌افزایی دارد. علاوه بر این، ترکیب عوامل ضد آمیلوئید (مانند لکانمب) با عوامل ضد تاو یا تعدیل‌کننده‌های التهاب عصبی در مدل‌های پیش‌بالینی نویدبخش بوده است. لیگاندهای چندهدفه^۲ (MTDLs) که BACE1، GSK-3 β و استرس اکسیداتیو را هدف می‌گیرند، در حال توسعه‌اند.

• طب بازساختی و ژن‌درمانی

پیوند سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs) در مدل‌های موشی با بازسازی نورونی همراه بوده، اما کاربرد بالینی محدود است. ویرایش ژن با استفاده از CRISPR-Cas9 (مانند اصلاح PSEN1) و انتقال ژن محافظ (مانند BDNF) در مراحل اولیه قرار دارند.

-
1. Amyloid-Related Imaging Abnormalities
 2. Multi-Target Directed Ligands



🩹 مداخلات سبک زندگی و غیردارویی

ورزش هوازی (۳۰-۶۰ دقیقه، ۳-۵ بار در هفته) پیشرفت آلزایمر را به میزان ۲۰-۳۰ درصد کند می‌کند. رژیم مدیترانه‌ای التهاب عصبی را کاهش داده و آموزش شناختی و تعامل اجتماعی نیز کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد. بعلاوه، موسیقی‌درمانی و تحریک مغناطیسی ترانس‌کرانیال (rTMS) اثرات مثبتی بر روند آلزایمر دارند.

🩹 چالش‌ها و جهت‌گیری‌های آینده

درمان‌های کنونی اثر محدودی داشته و بیماری را متوقف نمی‌کنند. از طرفی، ایمونوتراپی‌ها با ایجاد ARIA، هزینه بالا (تا ۲۶,۰۰۰ دلار سالانه برای آدوکانومب) و دسترسی نابرابر مواجه‌اند و فقدان نشانگرهای زیستی معتبر تشخیص زودهنگام را دشوار می‌کند. از این‌رو، تحقیقات آینده باید بر مکانیسم‌های A β -تاو، اعتبارسنجی نشانگرهای زیستی (مانند p-tau217) و کارآزمایی‌های شخصی‌سازی‌شده تمرکز کنند. هوش مصنوعی نیز می‌تواند تحلیل داده‌ها را بهبود بخشد.

در مجموع، این بررسی‌ها نشان می‌دهند که ترکیبی از درمان‌های علامتی، اصلاح‌کننده بیماری و مداخلات غیردارویی برای مدیریت بیماری آلزایمر ضروری است.

🌿 مروری بر آخرین راهنماهای بالینی بیماری آلزایمر

این فصل مروری بر دستورالعمل‌های بالینی بیماری آلزایمر با تمرکز بر توصیه‌های آکادمی نورولوژی آمریکا (AAN) ارائه می‌دهد.

دستورالعمل‌های آکادمی نورولوژی آمریکا (AAN)

• تشخیص زوال عقل

دستورالعمل AAN در سال ۱۹۹۴ برای تشخیص زوال عقل منتشر و در سال ۲۰۰۱ به‌روزرسانی شد. این راهنما بر رویکرد جامع شامل شرح حال دقیق، ارزیابی شناختی با ابزارهای استاندارد (مانند MMSE یا MoCA)، تست‌های آزمایشگاهی (ویتامین B12، تیروئید) و تصویربرداری (MRI یا CT) برای رد علل برگشت‌پذیر مانند هیدروسفالی با فشار طبیعی تأکید دارد.

این راهنما در ۱۹ اکتبر ۲۰۲۴ مجدداً تأیید شد، اما نشانگرهای زیستی این p-tau و Aβ42 در مایع مغزی نخاعی به‌عنوان مکمل تشخیصی اهمیت یافته‌اند. هدف، تمایز دقیق آلزایمر از سایر انواع زوال عقل (مانند عروقی یا جسم لوی) و مدیریت اولیه است.

• اختلال شناختی خفیف (MCI)

دستورالعمل AAN در سال ۲۰۱۸ برای MCI، پیش‌درآمد آلزایمر، به‌روزرسانی شد. توصیه می‌شود در صورت نگرانی‌های شناختی گزارش‌شده توسط بیمار، خانواده یا پزشک، ارزیابی رسمی با ابزارهایی مانند MoCA انجام شود و علائم به پیری طبیعی نسبت داده نشود. بررسی علل برگشت‌پذیر (افسردگی، اثرات دارویی) ضروری است. این راهنما بر مشاوره درباره پیش‌آگهی، احتمال پیشرفت به آلزایمر و رویکردهای مدیریت مانند تحریک شناختی تأکید دارد. شایان ذکر است که تشخیص زودهنگام MCI مداخلات پیشگیرانه را تسهیل می‌کند.

1. Mild Cognitive Impairment



• درمان‌های نوین

AAN برای درمان‌های اصلاح‌کننده بیماری مانند لکانب، آنتی‌بادی مونوکلونال ضد آمیلوئید تأیید شده توسط FDA در سال ۲۰۲۳ که زوال شناختی را ۲۷ درصد در مراحل اولیه آلزایمر کاهش داد، یک راهنمای بالینی ارائه کرده است. این دستورالعمل بر انتخاب بیماران با پاتولوژی آمیلوئید تأیید شده (از طریق PET یا CSF Aβ42)، غربالگری عوامل خطر ژنتیکی (APOE ε4) و مشاوره درباره عوارضی مانند ARIA شامل ادم مغزی (ARIA-E) و خونریزی (ARIA-H) تأکید دارد. پایش منظم با MRI (هر ۶-۱۲ ماه) برای اطمینان از ایمنی توصیه می‌شود. این درمان‌ها به بیماران در مراحل اولیه (MCI یا زوال عقل خفیف) محدود است. این دستورالعمل‌ها تشخیص دقیق و مدیریت بهینه آلزایمر را از طریق رویکردهای جامع و درمان‌های نوین تسهیل می‌کنند.

منابع

1. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia?utm_source=chatgpt.com
2. Amiri, F., Safiri, S., Shamekh, A. et al. Prevalence, deaths and disability-adjusted life years due to Alzheimer's disease and other dementias in Middle East and North Africa, 1990–2021. *Sci Rep* 15, 7058 (2025). <http://doi.org/10.1038/s41598-025-89899-w>.
3. Li X, Feng X, Sun X, Hou N, Han F, Liu Y. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2019. *Front Aging Neurosci.* 2022 Oct 10;14:937486. doi: 10.3389/fnagi.2022.937486. PMID: 36299608; PMCID: PMC9588915.

4. Oshnouei, S., Safaralizade, M., Eslamlou, N.F. et al. Uncovering the extent of dementia prevalence in Iran: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 24, 1168 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18415-y>.
5. Fahanik-Babaei J et al. Preliminary report of Iranian Registry of Alzheimer's disease in Tehran province: A cross-sectional study in Iran. *Health Sci Rep.* 2022 Nov 22;5(6):e952. doi: 10.1002/hsr2.952. PMID: 36439037; PMCID: PMC9682202.
6. Gustavsson A, Norton N, Fast T, Frölich L, Georges J, Holzapfel D, Kirabali T, Krolak-Salmon P, Rossini PM, Ferretti MT, Lanman L, Chadha AS, van der Flier WM. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement.* 2023 Feb;19(2):658-670. doi: 10.1002/alz.12694. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35652476.
7. Chen, Simiao et al. The global macroeconomic burden of Alzheimer's disease and other dementias: estimates and projections for 152 countries or territories. *The Lancet Global Health*, Volume 12, Issue 9, e1534 - e1543.
8. Kocahan S, Doğan Z. Mechanisms of Alzheimer's Disease Pathogenesis and Prevention: The Brain, Neural Pathology, N-methyl-D-aspartate Receptors, Tau Protein and Other Risk Factors. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017 Feb 28;15(1):1-8. doi: 10.9758/cpn.2017.15.1.1. PMID: 28138104; PMCID: PMC5290713.
9. Bloom GS. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* 2014 Apr;71(4):505-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5847. PMID: 24493463.



10. Zhang, Y., Chen, H., Li, R. et al. Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Sig Transduct Target Ther* 8, 248 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01484-7>.
11. Hampel, H., Hardy, J., Blennow, K. et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry* 26, 5481–5503 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0>.
12. DeTure, M.A., Dickson, D.W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegeneration* 14, 32 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>.
13. Chen XQ, Mobley WC. Alzheimer Disease Pathogenesis: Insights From Molecular and Cellular Biology Studies of Oligomeric A β and Tau Species. *Front Neurosci*. 2019 Jun 21;13:659. doi: 10.3389/fnins.2019.00659. PMID: 31293377; PMCID: PMC6598402.
14. Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Oct 1;2(10):a006296. doi: 10.1101/cshperspect.a006296. PMID: 23028126; PMCID: PMC3475404.
15. Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I.E. et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet* 54, 412–436 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01024-z>.
16. Peng Y, Jin H, Xue YH, Chen Q, Yao SY, Du MQ, Liu S. Current and future therapeutic strategies for Alzheimer's disease: an overview of drug development bottlenecks. *Front Aging Neurosci*. 2023 Aug 3;15:1206572. doi: 10.3389/fnagi.2023.1206572. PMID: 37600514; PMCID: PMC10438465.

17. Zhang, J., Zhang, Y., Wang, J. et al. Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Sig Transduct Target Ther* 9, 211 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01911-3>.
18. Cao, J., Hou, J., Ping, J. et al. Advances in developing novel therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Mol Neurodegeneration* 13, 64 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0299-8>.
19. Rajendran K, Krishnan UM. Mechanistic insights and emerging therapeutic stratagems for Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2024 Jun;97:102309. doi: 10.1016/j.arr.2024.102309. Epub 2024 Apr 13. PMID: 38615895.
20. Tobeh NS, Bruce KD. Emerging Alzheimer's disease therapeutics: promising insights from lipid metabolism and microglia-focused interventions. *Front Aging Neurosci.* 2023 Oct 25;15:1259012. doi: 10.3389/fnagi.2023.1259012. PMID: 38020773; PMCID: PMC10630922.
21. Luo Y, Qiao L, Li M, Wen X, Zhang W, Li X. Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson's disease from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Aging Neurosci.* 2025 Jan 10;16:1498756. doi: 10.3389/fnagi.2024.1498756. PMID: 39868382; PMCID: PMC11757241.



اپیدمیولوژی بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون (PD)، اختلالی نورودژنراتیو و پیش‌رونده، با علائم حرکتی شامل لرزش استراحتی، سفتی، برادی‌کینزی و ناپایداری وضعیتی و تظاهرات غیرحرکتی مانند اختلال شناختی، افسردگی و مشکلات خواب مشخص است. این بیماری، دومین اختلال نورودژنراتیو شایع پس از آلزایمر، بار سنگینی بر سیستم‌های بهداشتی تحمیل می‌کند.

شیوع و بروز پارکینسون

تا سال ۲۰۲۱، حدود ۱۱/۷۷ میلیون نفر در جهان با شیوع استانداردشده سنی ۱۳۸/۶۳ و بروز سالانه ۱۵/۶۳ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر، با پارکینسون زندگی می‌کردند. تعداد موارد از ۲/۵ میلیون در سال ۱۹۹۰ به بیش از ۶ میلیون در سال ۲۰۱۵ افزایش یافته که به پیری جمعیت، افزایش امید به زندگی و بهبود تشخیص نسبت داده می‌شود. علاوه‌براین، عوامل محیطی مانند سموم نیز ممکن است در این افزایش نقش داشته باشند.

شیوع در کشورهایی با درآمد بالا به دلیل طول عمر و تشخیص بهتر بیشتر است. بار بیماری در مناطق مختلف متفاوت است. در سال ۲۰۱۹، منطقه خاورمیانه و شمال آفریقا (MENA) شیوع ۸۲/۶ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر را گزارش کرد که از میانگین جهانی کمتر است. کشورهای پیشرفته‌تر مانند قطر نرخ‌های بالاتری (تا ۱۲۰ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر) و مناطقی مانند یمن نرخ‌های پایین‌تری (حدود ۵۰ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر) دارند که به عوامل اجتماعی اقتصادی و دسترسی به مراقبت‌های بهداشتی مرتبط است.

پارکینسون عمدتاً افراد مسن را درگیر می‌کند و شیوع آن پس از ۶۰ سالگی افزایش می‌یابد، به طوری که اوج سال‌های ازدست‌رفته به دلیل ناتوانی^۱ (DALYs) در سنین

1. Disability-adjusted life years

۷۹-۷۵ سال است. مردان با نسبت ۱:۱/۵ بیشتر از زنان تحت تأثیر قرار می‌گیرند که احتمالاً به دلیل تفاوت‌های هورمونی، مواجهه شغلی یا عوامل ژنتیکی است. مطالعات در ایران شیوع متفاوتی گزارش کرده‌اند. یک مطالعه در اصفهان (۲۰۱۴)، پارکینسون را یکی از شایع‌ترین اختلالات عصبی نشان داد. در مطالعه حسین‌زاده و همکاران (۲۰۱۹)، شیوع پارکینسون در تهران، بیش از ۲۰۰ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر تخمین زده شد که ایران را در دسته متوسط تا بالا قرار می‌دهد. این نرخ‌ها با افزایش امید به زندگی (از ۷۰ به ۷۶ سال بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۰) و بهبود تشخیص هم‌راستا است. با این وجود، کمبود داده‌های کشوری تفسیر دقیق را دشوار می‌کند.

بروز پارکینسون در ایران پس از ۶۰ سالگی افزایش یافته و موارد پیش از ۵۰ سالگی نادر است که نشان‌دهنده اشکال ژنتیکی محدود است. در ایران نیز شیوع در مردان بیشتر است و با عوامل زیستی و محیطی (مانند سموم شغلی) مرتبط است. مناطق شهری مانند تهران نرخ‌های بالاتری به دلیل تشخیص بهتر و عوامل محیطی مانند آلودگی دارند، درحالی‌که مناطق روستایی شیوع کمتری نشان می‌دهند.

چشم‌انداز آینده بار جهانی پارکینسون رو به افزایش است و تا سال ۲۰۵۰ از ۱۲ میلیون نفر فراتر خواهد رفت. در ایران نیز با پیری جمعیت (۲۵ درصد افراد بالای ۶۰ سال تا سال ۲۰۵۰) و عوامل محیطی مانند آفت‌کش‌ها، بار پارکینسون افزایش خواهد یافت؛ روندی که نیاز به برنامه‌ریزی برای دسترسی به درمان‌های لوودوپا و توان‌بخشی را ضروری می‌سازد.

پاتوزن بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون یک اختلال نورودژنراتیو پیش‌رونده است که در درجه



اول با تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در توده سیاه پارس کامپکتا (SNpc) مشخص می‌شود و به کاهش قابل‌توجه دوپامین استریاتال منجر می‌گردد. این تخریب نورونی، علائم حرکتی شاخص مانند برادی‌کینزی، سفتی^۲، لرزش استراحتی^۳ و ناپایداری وضعیتی^۴ را به همراه دارد و تظاهرات غیرحرکتی مانند اختلال شناختی و افسردگی را نیز در بر می‌گیرد. شناخت مکانیسم‌های مولکولی و سلولی زیربنای تخریب سیستم دوپامینرژیک برای درک پاتوژنز پارکینسون و طراحی درمان‌های هدفمند حیاتی است. این فصل به بررسی جامع این فرآیندها می‌پردازد.

آناتومی و عملکرد سیستم دوپامینرژیک

سیستم دوپامینرژیک از نورون‌هایی تشکیل شده است که دوپامین، یک کاتکول‌آمین کلیدی، را تولید و ترشح می‌کنند. این انتقال‌دهنده عصبی در تنظیم حرکات ارادی، پردازش پاداش، انگیزه و عملکردهای شناختی نقش اساسی دارد. در مغز میانی، نورون‌های دوپامینرژیک SNpc به جسم مخطط^۵ انشعاب داده و مسیر نیگرواستریاتال را تشکیل می‌دهند که برای هماهنگی حرکتی ضروری است.

مسیرهای دوپامینرژیک دیگر، مانند مسیر مزولیمبیک و مزوکورتیکال، در تنظیم خلق‌وخو و شناخت دخیل‌اند، اما در پارکینسون، تخریب عمدتاً در مسیر نیگرواستریاتال رخ می‌دهد و کاهش ۷۰-۸۰ درصد دوپامین استریاتال پیش از ظهور علائم بالینی اتفاق می‌افتد. این کاهش، تعادل بین مسیرهای مستقیم و غیرمستقیم عقده‌های قاعده‌ای را مختل کرده و به نقص‌های حرکتی منجر می‌شود.

1. Substantia Nigra pars compacta

2. Rigidity

3. Resting tremor

4. Postural instability

5. Corpus striatum

🔪 پاتوفیزیولوژی تخریب نورون‌های دوپامینرژیک

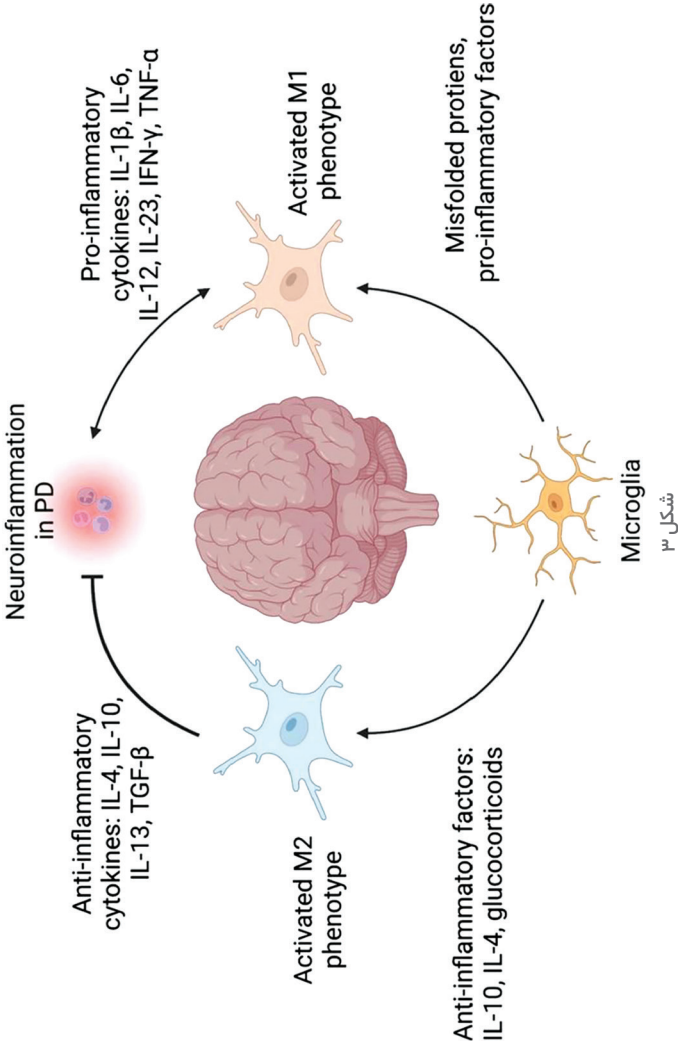
● متابولیسم دوپامین و استرس اکسیداتیو

متابولیسم دوپامین هم برای عملکرد طبیعی ضروری است و هم می‌تواند به آسیب نورونی کمک کند. دوپامین توسط مونوآمین اکسیداز (MAO) به متابولیت سمی و واکنش‌پذیر ۳،۴-دی‌هیدروکسی‌فنیل‌استالدهید (DOPAL) تجزیه می‌شود. DOPAL با پروتئین‌ها و لیپیدها واکنش داده و استرس اکسیداتیو را القا می‌کند که به تاخوردگی نادرست پروتئین‌ها و اختلال در هموستاز سلولی می‌انجامد. همچنین، اکسیداسیون خودبه‌خودی دوپامین سبب تولید ROS و کینون‌های دوپامین (DAQs) می‌شود که به‌طور کوالانسی با پروتئین‌های حیاتی (مانند آلفا-سینوکلئین) پیوند می‌خورند و تجمع آن‌ها را تشدید می‌کنند. این فرآیندهای اکسیداتیو، به‌ویژه در نورون‌های SNpc که سطوح بالایی از دوپامین و نوروملانین دارند، شدت یافته و آسیب‌پذیری آن‌ها را افزایش می‌دهند.

🔪 اختلال عملکرد میتوکندریایی

میتوکندری‌ها در تولید انرژی (ATP) و تنظیم آپوپتوز نقش مرکزی دارند، اما در پارکینسون دچار نقص می‌شوند. کاهش فعالیت کمپلکس I زنجیره انتقال الکترون که در ۴۰-۳۰ درصد بیماران مبتلا به پارکینسون گزارش شده است، تولید ATP را مختل کرده و ROS را افزایش می‌دهد. این استرس اکسیداتیو به DNA میتوکندریایی، پروتئین‌ها و لیپیدها آسیب می‌رساند و چرخه‌ای معیوب از اختلال میتوکندریایی و مرگ نورونی ایجاد می‌کند.

جهش‌های ژنتیکی در PINK1 و Parkin که در میتوفاژی (حذف میتوکندری‌های آسیب‌دیده) دخیل‌اند، با اشکال خانوادگی پارکینسون مرتبطند و نشان‌دهنده اهمیت کنترل کیفیت میتوکندریایی در بقای نورون‌های دوپامینرژیک هستند.



مطالعات نشان داده‌اند که مهار کمپلکس ۱ توسط سمومی مانند MPTP مکانیسم مشابهی را در مدل‌های حیوانی پارکینسون القا می‌کند.

تجمع پروتئین و اجسام لوی

تجمع آلفا-سینوکلئین^۱ به صورت اجسام لوی^۲ یک ویژگی پاتولوژیک بارز پارکینسون است. تاخوردگی نادرست آلفا-سینوکلئین به تشکیل الیگومرهای سمی و فیبریل‌های نامحلول منجر می‌شود که عملکرد سیناپسی، انتقال آکسونی و سیستم بویکوئیتین پروتئازوم (UPS) را مختل می‌کنند. این تجمعات همچنین استرس شبکه آندوپلاسمی را القا کرده و آپوپتوز را از طریق فعال‌سازی کاسپازها تحریک می‌کنند. متابولیت‌های اکسیداتیو دوپامین، مانند DAQها، می‌توانند با آلفا-سینوکلئین پیوند کووالانسی تشکیل دهند و تجمع آن را تسریع کنند که نشان‌دهنده تعامل بین استرس اکسیداتیو و پاتولوژی پروتئینی است. انتقال پرایون مانند آلفا-سینوکلئین بین نورون‌ها نیز به پیشرفت بیماری کمک می‌کند.

التهاب عصبی

التهاب عصبی^۳ مزمن به عنوان یک عامل کلیدی در تخریب دوپامینرژیک شناخته شده است. میکروگلیای فعال شده در SNpc سایتوکاین‌های التهاب‌زا (مانند α -TNF، IL-1 β)، ROS و نیتریک اکسید (NO) آزاد کرده و محیطی نوروتوکسیک ایجاد می‌کنند. آلفا-سینوکلئین خارج سلولی که از نورون‌های در حال مرگ آزاد می‌شود، گیرنده‌های TLR4 روی میکروگلیا را فعال کرده و این پاسخ التهابی را پایدار می‌کند. مطالعات تصویربرداری PET با ردیاب‌های میکروگلیا (مانند ¹¹C- 11 PK11195) افزایش التهاب را در مراحل اولیه پارکینسون تأیید کرده و نشان داده‌اند که شدت آن با مرگ نورونی هم‌بستگی دارد (شکل ۳).

1. α -synuclein

2. Lewy Bodies

3. Neuroinflammation



آسیب‌پذیری انتخابی نورون‌های دوپامینرژیک

نورون‌های SNpc نسبت به نورون‌های ناحیه تگمنتال شکمی^۱ (VTA) آسیب‌پذیری بیشتری دارند که به عوامل متعددی نسبت داده می‌شود. سطوح بالای نوروملانین در SNpc می‌تواند فلزات سمی مانند آهن را جذب کرده و تولید ROS را تقویت کند. همچنین، کاهش پروتئین‌های متصل‌شونده به کلسیم مانند کالبدین^۲ این نورون‌ها را در برابر تحریک سمیت تحریکی^۳ آسیب‌پذیرتر می‌کند. علاوه‌براین، شاخه‌های آکسونی گسترده و تقاضای انرژی بالای SNpc آن‌ها را مستعد اختلال میتوکندریایی و استرس متابولیک می‌کند. این آسیب‌پذیری ترجیحی توضیح می‌دهد که چرا مسیر نیگرواستریاتال به‌طور خاص در پارکینسون هدف قرار می‌گیرد.

عوامل ژنتیکی و محیطی

پاتوژنز پارکینسون از تعامل پیچیده ژنتیک و محیط سرچشمه می‌گیرد. جهش در ژن‌هایی مانند SNCA (کدکننده آلفا-سینوکلئین)، LRRK2، PINK1، Parkin و DJ-1 با اشکال خانوادگی پارکینسون مرتبط است و مسیرهای استرس اکسیداتیو، تجمع پروتئین و میتوفاژی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به‌عنوان مثال، جهش LRRK2 G2019S فعالیت کینازی را افزایش داده و مرگ نورونی را تسریع می‌کند عوامل محیطی مانند آفت‌کش‌ها (روتنون، پاراکوات)، فلزات سنگین (منگنز) و نوروتوکسین MPTP نیز از طریق اختلال میتوکندریایی و استرس اکسیداتیو خطر پارکینسون را افزایش می‌دهند. این تعاملات نشان‌دهنده منشأ چندعاملی بیماری است.

-
1. Ventral Tegmental Area
 2. Calbindin
 3. Excitotoxicity

علائم بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون با علائم حرکتی ناشی از تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در توده سیاه پارس کامپکتا (SNpc) و علائم غیرحرکتی مرتبط با درگیری گسترده‌تر سیستم عصبی مشخص می‌گردد. این تظاهرات متنوع کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار داده و مدیریت جامع آن‌ها را ضروری می‌سازد.

علائم حرکتی

علائم حرکتی پارکینسون از کاهش دوپامین در جسم مخطط به دلیل تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در SNpc ناشی می‌شوند. این علائم به صورت نامتقارن آغاز شده و با پیشرفت بیماری شدت می‌یابند.

- **لرزش استراحتی:** با فرکانس ۴-۶ هرتز، اغلب در دست‌ها دیده می‌شود و در حالت استراحت برجسته است، اما با حرکت ارادی کاهش می‌یابد. این علامت در ۷۰-۸۰ درصد بیماران در مراحل اولیه ظاهر می‌شود و یک معیاری کلیدی در بانک مغز پارکینسون انگلستان است.
- **برادی‌کینزی:** کندی و کاهش دامنه حرکات، هسته اصلی علائم حرکتی است. بیماران دچار کاهش حالات چهره، پلک زدن کم و راه رفتن با گام‌های کوتاه^۲ می‌شوند که به اختلال برنامه‌ریزی حرکتی در عقده‌های قاعده‌ای نسبت داده می‌شود.
- **سفتی عضلانی^۳:** افزایش مقاومت در برابر حرکات غیرفعال، اغلب به صورت "لوله سربی" یا همراه با لرزش به صورت "چرخ‌دنده‌ای" دیده می‌شود و در ۹۰ درصد بیماران گزارش شده است.

1. Hypomimia
3. Rigidity

2. Shuffling gait



• **بی‌ثباتی وضعیتی!** در مراحل پیشرفته (۳-۵ مقیاس and Hoehn Yahr) ظاهر شده و با کاهش رفلکس‌های وضعیتی، خطر زمین خوردن را افزایش می‌دهد. این علامت کمتر به درمان‌های دوپامینرژیک پاسخ می‌دهد و به درگیری سیستم‌های کولینرژیک و مخچه‌ای مرتبط است.

علائم غیرحرکتی

علائم غیرحرکتی پارکینسون که ممکن است پیش از علائم حرکتی بروز کنند، با درگیری قشر مغز، سیستم لیمبیک و اعصاب محیطی مرتبطند و کیفیت زندگی را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهند.

• **اختلالات عصبی روانی:** افسردگی در ۳۵-۵۰ درصد بیماران به دلیل کاهش سروتونین و نوراپی‌نفرین دیده می‌شود. اضطراب (۲۵-۴۰ درصد)، اختلال شناختی خفیف^۲ (MCI) تا زوال عقل پارکینسون^۳ (PDD) با نقص در عملکرد اجرایی و حافظه و روان‌پریشی (توهمات بصری و هذیان) در ۲۰-۴۰ درصد بیماران، به‌ویژه در مراحل پیشرفته یا با درمان‌های دوپامینرژیک، شایع‌اند.

• **اختلالات خواب:** بیش از ۶۰ درصد بیماران دچار بی‌خوابی، خواب منقطع یا خواب‌آلودگی بیش‌ازحد روزانه می‌شوند. اختلال رفتاری خواب REM^۴ (RBD) در ۳۰-۵۰ درصد موارد به‌عنوان نشانگر پیش‌بالینی، ۱۰-۵ سال پیش از علائم حرکتی ظاهر می‌شود.

-
1. Postural instability
 2. Mild Cognitive Impairment
 3. Parkinson's Disease Dementia
 4. REM Sleep Behavior Disorder

- **اختلال عملکرد خودمختار!** افت فشار خون ارتواستاتیک در ۵۰-۲۰ درصد، بیبوست در ۵۰-۷۰ درصد (مرتبط با عصب واگ و پلکسوس رودهای) و اختلالات ادراری و جنسی شایع‌اند.
- **اختلالات حسی:** کاهش بویایی (هیپوسمی) در ۹۰-۸۰ درصد بیماران به‌عنوان علامت اولیه ناشی از تخریب پیاز بویایی دیده می‌شود. همچنین، درد اسکلتی عضلانی یا نوروپاتیک در ۶۰-۴۰ درصد گزارش شده است.
- **خستگی^۲:** در ۵۸-۳۳ درصد بیماران به‌صورت کمبود انرژی طاقت‌فرسا رخ داده و به افسردگی، اختلال خواب و کاهش دوپامین مرتبط است.

🔗 تأثیر بر کیفیت زندگی

علائم حرکتی و غیرحرکتی به‌طور مشترک بر کیفیت زندگی بیماران مبتلا به پارکینسون اثر می‌گذارند، اما تأثیر آن‌ها متفاوت است. علائم حرکتی، به‌ویژه برادی‌کینزی و بی‌ثباتی وضعیتی، ناتوانی جسمی را افزایش می‌دهند و وابستگی به مراقبت را تشدید می‌کنند، درحالی‌که علائم غیرحرکتی مانند افسردگی، زوال عقل و اختلالات خواب به‌طور مستقل پیش‌بینی‌کننده‌های قوی کاهش کیفیت زندگی هستند.

مطالعات نشان داده‌اند که بار علائم غیرحرکتی در مراحل پیشرفته‌تر غالب می‌شود و اغلب کمتر موردتوجه درمانی قرار می‌گیرد که نیاز به رویکردی جامع‌تر را برجسته می‌کند. ابزارهایی مانند مقیاس PDQ-39 تأیید کرده‌اند که ترکیبی از این علائم، به‌ویژه خستگی و اختلال عملکرد خودمختار، تأثیر عمیقی بر آسایش بیماران دارد.

-
1. Autonomic dysfunction
 2. Fatigue



درمان بیماری پارکینسون

اگرچه بیماری پارکینسون درمان قطعی ندارد، مداخلات دارویی و جراحی به طور قابل توجهی در تسکین علائم، بهبود عملکرد و ارتقای کیفیت زندگی بیماران حائز اهمیت اند. درمان های دارویی بر جبران کمبود دوپامین، تعدیل سایر سیستم های انتقال دهنده عصبی و مدیریت تظاهرات غیرحرکتی متمرکزند، درحالی که گزینه های جراحی، مانند تحریک عمیق مغز، برای موارد پیشرفته و مقاوم به دارو طراحی شده اند. این فصل مروری جامع بر این رویکردها ارائه می دهد و مکانیسم ها، محدودیت ها و پیشرفت های اخیر را تشریح می کند.

درمانی دارویی

لوودوپا^۱ به عنوان مؤثرترین عامل در مدیریت علائم حرکتی پارکینسون، پایه اصلی درمان دارویی باقی مانده است. این ترکیب که پیش ساز متابولیک دوپامین است، از سد خونی مغزی عبور کرده و در نورون ها توسط دوپادکربوکسیلاز (DDC) به دوپامین تبدیل می شود. برای جلوگیری از متابولیسم محیطی و کاهش عوارضی مانند تهوع و افت فشار خون ارتواستاتیک، لوودوپا با مهارکننده های DDC مانند کاربیدوپا یا بنسرازید تجویز می شود که زیست فراهمی مغزی آن را ۷۰-۸۰ درصد افزایش می دهند. با وجود اثربخشی اولیه، استفاده طولانی مدت با عوارض حرکتی نظیر دیسکینزی (حرکات غیرارادی) و نوسانات حرکتی (پدیده on-off) همراه است که در ۵۰ درصد بیماران پس از ۵ سال گزارش می شود. این مشکلات اغلب نیازمند تنظیم دوز، فرمولاسیون های طولانی رهش (مانند لوودوپا-کاربیدوپای روده ای) یا افزودن درمان های مکمل است.

1. Levodopa

آگونیست‌های دوپامین مانند پرامی‌پکسول، روپینیرول و روتیگوتین با تحریک مستقیم گیرنده‌های دوپامین، به‌ویژه D2 و D3، عمل کرده و وابستگی به تبدیل آنزیمی را حذف می‌کنند. این عوامل در مراحل اولیه پارکینسون، به‌منظور به تأخیر انداختن شروع تجویز لوودوپا و کاهش خطر دیسکینزی، ارزشمند هستند و در فرمولاسیون‌های خوراکی یا ترانس‌درمال (مانند پیچ روتیگوتین) موجودند. فراتر از اثرات حرکتی، این داروها در مدیریت سندرم پای بی‌قرار و علائم غیرحرکتی مانند افسردگی نیز مؤثرند، اما عوارضی چون اختلالات کنترل تکانه، خواب‌آلودگی بیش‌ازحد و توهم (به‌ویژه در سالمندان) کاربرد آنها را محدود می‌کند.

مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز B شامل سلژیلین، راساگیلین و سافینامید با مهار تجزیه دوپامین، سطح آن را در مغز افزایش داده و اثرات علامتی متوسطی فراهم می‌کنند. این داروها به‌صورت تک‌درمانی در مراحل اولیه یا مکمل لوودوپا برای کاهش نوسانات استفاده می‌شوند. سافینامید، با اثر دوگانه مهار MAO-B و تعدیل آزادسازی گلوتامات، می‌تواند دیسکینزی ناشی از لوودوپا را بهبود بخشد. عوارض آنها شامل بی‌خوابی و سردرد است، اما به‌طور کلی قابل‌تحمل‌اند.

مهارکننده‌های کاتکول-O-متیل ترانسفراز¹ مانند انتاکاپون، تولکاپون و آپیکاپون، متابولیسم محیطی لوودوپا را مهار کرده و نیم‌عمر آن را افزایش می‌دهند. این عوامل در بیماران با نوسانات حرکتی (پدیده wearing-off) به‌کار می‌روند و مدت اثر لوودوپا را ۱-۲ ساعت افزایش می‌دهند. تولکاپون به‌دلیل سمیت کبدی نادر نیازمند پایش بوده و کمتر استفاده می‌شود، درحالی‌که آپیکاپون با دوز روزانه و ایمنی بهتر، گزینه‌ای جدیدتر است. عوارض آنها شامل اسهال و تغییر رنگ ادرار است.

1. COMT Inhibitors



عوامل آنتی‌کولینرژیک مانند تری‌هگزی‌فنیدیل و بنزتروپین که از قدیمی‌ترین درمان‌های پارکینسون هستند، با کاهش فعالیت کولینرژیک بیش‌ازحد در عقده‌های قاعده‌ای، لرزش را بهبود می‌بخشند. این داروها در بیماران جوان‌تر با لرزش غالب مؤثرند، اما عوارض شناختی (مانند گیجی و فراموشی) و سیستمیک (خشکی دهان، احتباس ادراری) کاربرد آنها را در سالمندان محدود کرده است. آمانتادین، یک آنتاگونیست گیرنده NMDA، اثرات ضدپارکینسونی متوسطی دارد و به‌ویژه در کاهش دیسکینزی ناشی از لوودوپا (تا ۶۰ درصد در دوز ۳۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم روزانه) برجسته است که به تعدیل بیش‌فعالی گلوتاماترژیک نسبت داده می‌شود. عوارض آمانتین شامل لیودو رتیکولاریس، توهم و ادم محیطی است و اثربخشی آن با گذشت زمان ممکن است کاهش یابد.

مدیریت علائم غیرحرکتی نیازمند رویکردی هدفمند است. افسردگی با مهارکننده‌های بازجذب سروتونین (SSRIs) مانند سرترالین یا مهارکننده‌های بازجذب سروتونین نوراپی‌نفرین (SNRIs) مانند ونلافاکسین درمان می‌شود که اثربخشی مشابه با سه‌حلقه‌ای‌ها دارند، اما عوارض کمتری ایجاد می‌کنند. اختلال شناختی با مهارکننده‌های کولین‌استراز (مانند ریواستیگمین، تأییدشده برای PDD) بهبود می‌یابد که امتیاز MMSE را تا ۳-۲ واحد افزایش می‌دهد. افت فشار خون ارتواستاتیک با میدودرین و فلودروکورتیزون و مشکلات ادراری نیز با میرابگرون مدیریت می‌شوند.

🔪 درمان جراحی

در بیماران مبتلا به پارکینسون پیشرفته که به درمان دارویی بهینه پاسخ نمی‌دهند، مداخلات جراحی موردتوجه قرار می‌گیرند. تحریک عمیق مغز^۲ (DBS) رایج‌ترین روش است و شامل کاشت الکترودهایی در هسته ساب‌تالاموس

1. livedo reticularis

2. Deep Brain Stimulation

(STN) یا گلوبوس پالیدوس داخلی^۱ (GPi) می‌شود که با تحریک الکتریکی مداوم، فعالیت غیرطبیعی عصبی را تعدیل می‌کنند. DBS در کاهش لرزش، دیسکینزی و نوسانات حرکتی مؤثر است و دوز داروهای دوپامینرژیک را تا ۵۰ درصد کاهش می‌دهد. STN-DBS برای بهینه‌سازی کاهش دارو و GPI-DBS برای کنترل دیسکینزی ترجیح داده می‌شود. کاندیدهای ایده‌آل بیمارانی با پاسخ خوب به لوودوپا، بدون زوال عقل شدید یا اختلالات روان‌پریشی هستند. عوارض شامل عفونت (۵-۱۰ درصد) و اثرات تحریکی مانند دیزآرتری یا تغییرات خلقی است، اما بهبود پایدار در مقیاس UPDRS گزارش شده است. روش‌های تخریبی مانند پالیدوتومی و تلاموتومی و همچنین روش اولتراسوند متمرکز هدایت‌شده با MRI (MRgFUS) گزینه‌های کم‌تهاجمی‌تری هستند که با تخریب هدفمند نواحی بیش‌فعال (مانند تلاموس برای لرزش) عمل می‌کنند. MRgFUS که در سال ۲۰۱۶ برای درمان لرزش تأیید شد، کاهش ۷۰-۶۰ درصد در شدت لرزش را نشان داده، اما برگشت‌ناپذیر بودن، کاربرد آن را محدود می‌کند. رویکردهای نوین شامل DBS تطبیقی^۲ است که از بازخورد عصبی فوری برای تنظیم تحریک استفاده می‌کند و عوارض را کاهش می‌دهد. ژن‌درمانی، با هدف انتقال ژن‌های تولید دوپامین (مانند AADC) یا فاکتورهای نوروتروفیک (مانند GDNF)، در فازهای اولیه کارآزمایی قرار دارد و در مدل‌های حیوانی بهبود عملکرد نشان داده است.

مروری بر آخرین راهنماهای بالینی بیماری پارکینسون

پیچیدگی بالینی بیماری پارکینسون، تدوین دستورالعمل‌های جامع را برای تشخیص دقیق و مدیریت بهینه ضروری می‌سازد. این فصل به بررسی آخرین

1. Globus Pallidus internus

2. Adaptive DBS



توصیه‌های انجمن بین‌المللی پارکینسون و اختلالات حرکتی (MDS) می‌پردازد و وضعیت کنونی دستورالعمل‌های مدیریت پارکینسون در ایران را تحلیل می‌کند تا چارچوبی مبتنی بر شواهد برای متخصصان نورولوژی، روان‌شناسی عصبی و پژوهشگران ارائه دهد.

دستورالعمل‌های انجمن بین‌المللی پارکینسون و اختلالات حرکتی

MDS در استانداردسازی تشخیص و درمان پارکینسون نقشی پیشرو دارد. این انجمن در سال ۲۰۱۵، معیارهای تشخیصی بالینی جدیدی منتشر کرد که دقت تشخیص را با تلفیق علائم حرکتی و غیرحرکتی ارتقا می‌دهند. این معیارها پارکینسونیسم را به‌عنوان حضور برادی‌کینزی به‌همراه لرزش استراحتی یا سفتی تعریف می‌کنند و بر معیارهای حمایتی مانند پاسخ قوی به درمان دوپامینرژیک (بهبود ≥ 30 UPDRS درصد) تأکید دارند. معیارهایی مانند آتاکسی مچخ‌ای و افت فشار خون ارتواستاتیک زودرس برای افتراق پارکینسون از سایر سندرم‌های پارکینسونی (مانند PSP یا MSA) طراحی شده‌اند.

ابزارهای کمکی مانند تصویربرداری DaTSCAN یا آزمایش ژنتیک (برای LRRK2، GBA) تأییدی‌اند، اما اجباری نیستند. توصیه‌های درمانی برای علائم حرکتی بر لوودوپا به‌عنوان خط اول تأکید دارند که بهبود ۷۰-۵۰ درصد در علائم حرکتی را در مراحل اولیه نشان می‌دهد. آگونیست‌های دوپامین و مهارکننده‌های B-MAO به‌عنوان گزینه‌های تک‌درمانی در پارکینسون اولیه یا مکمل لوودوپا برای کاهش نوسانات با توجه به سن، شدت علائم و بیماری‌های همراه برای شخصی‌سازی درمان توصیه می‌شوند.

در پارکینسون پیشرفته، مداخلات تهاجمی مانند STN/GPi-DBS و سیستم‌های دارورسانی مداوم (مانند ژل لوودوپا کاربیدوپای روده‌ای) برای مدیریت دیسکینزی و نوسانات تأیید شده‌اند. MDS، همچنین، مدیریت علائم

غیرحرکتی را با استفاده از SSRIها برای افسردگی، ریواستیگمین برای زوال عقل و کلوناژپام برای RBD توصیه می‌کند.

در ایران، اگرچه دستورالعمل‌های ملی جامع مشابه MDS به صورت عمومی منتشر نشده‌اند، تلاش برای بومی‌سازی ابزارهای تشخیصی مانند نسخه فارسی مقیاس علائم غیرحرکتی^۱ (NMSS)، اعتبارسنجی شده و با قابلیت اطمینان بالا (Cronbach's $\alpha=0.88$) برای ارزیابی علائم غیرحرکتی در بیماران ایرانی منتشر شده است که ارزیابی جامع و درمان هدفمند را تسهیل می‌کند. این ابزار به‌ویژه برای شناسایی علائم اولیه مانند کاهش بویایی و بیوست که در بیماران ایرانی شایع‌اند، ارزشمند است.

در حوزه درمان، طب سنتی ایرانی به‌عنوان مکمل رویکردهای مدرن مورد بررسی قرار گرفته است. برخی مطالعات استفاده از گیاهانی مانند زعفران (با خواص آنتی‌اکسیدانی) و ترکیبات طبیعی را پیشنهاد کرده‌اند، اما فقدان کارآزمایی‌های تصادفی کنترل‌شده (RCT) اثربخشی و ایمنی آن‌ها را محدود می‌کند.

منابع

1. Dorsey, E. Ray et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology, Volume 17, Issue 11, 939 – 953.
2. Safiri, S., Noori, M., Nejadghaderi, S.A. et al. The burden of Parkinson's disease in the Middle East and North



- Africa region, 1990–2019: results from the global burden of disease study 2019. *BMC Public Health* 23, 107 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15018-x>.
3. Roohani M, Ali Shahidi G, Miri S. Demographic study of parkinson's disease in Iran: Data on 1656 cases. *Iran J Neurol.* 2011;10(1-2):19-21. PMID: 24250838; PMCID: PMC3829220.
 4. Zhang F, Liu YX, Zhu YY, Yu QY, Msigwa SS, Zeng ZH, Zhang X, Wu HM, Zhu JH. Epidemiologic Risk and Prevention and Interventions in Parkinson Disease: From a Nutrition-Based Perspective. *J Nutr.* 2025 Apr; 155(4):1019-1030. doi: 10.1016/j.tjnut.2025.01.028. Epub 2025 Feb 1. PMID: 39900185.
 5. Luo Y, Qiao L, Li M, Wen X, Zhang W, Li X. Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson's disease from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Aging Neurosci.* 2025 Jan 10;16:1498756. doi: 10.3389/fnagi.2024.1498756. PMID: 39868382; PMCID: PMC11757241.
 6. Fereshtehnejad SM, Shafieesabet M, Rahmani A, Delbari A, Lökk J. Medium-to-high prevalence of screening-detected parkinsonism in the urban area of Tehran, Iran: data from a community-based door-to-door study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Feb 5;11:321-32. doi: 10.2147/NDT.S77391. PMID: 25709455; PMCID: PMC4327401.
 7. Zhou, Z.D., Yi, L.X., Wang, D.Q. et al. Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Transl Neurodegener* 12, 44 (2023). <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00378-6>.
 8. Song J, Kim J. Degeneration of Dopaminergic Neurons Due

- to Metabolic Alterations and Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2016 Mar 30;8:65. doi: 10.3389/fnagi.2016.00065. PMID: 27065205; PMCID: PMC4811934.
9. Hirsch EC. Biochemistry of Parkinson's disease with special reference to the dopaminergic systems. *Mol Neurobiol.* 1994 Aug-Dec;9(1-3):135-42. doi: 10.1007/BF02816113. PMID: 7888089.
 10. Zhou ZD, Yi LX, Wang DQ, Lim TM, Tan EK. Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Transl Neurodegener.* 2023 Sep 18;12(1):44. doi: 10.1186/s40035-023-00378-6. PMID: 37718439; PMCID: PMC10506345.
 11. Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, Federico A, Roncari L, Smania N, Zanette G, Tamburin S. Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Parkinsons Dis.* 2016;2016:9832839. doi: 10.1155/2016/9832839. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27366343; PMCID: PMC4913065.
 12. Alexander GE. Biology of Parkinson's disease: pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004 Sep;6(3):259-80. doi: 10.31887/DCNS.2004.6.3/galexander. PMID: 22033559; PMCID: PMC3181806.
 13. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Dec 21. Chapter 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536722/> doi: 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1.
 14. Latif S, Jahangeer M, Maknoon Razia D, Ashiq M, Ghaffar



- A, Akram M, El Allam A, Bouyahya A, Garipova L, Ali Shariati M, Thiruvengadam M, Azam Ansari M. Dopamine in Parkinson's disease. *Clin Chim Acta*. 2021 Nov;522:114-126. doi: 10.1016/j.cca.2021.08.009. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34389279.
15. Rademacher K, Nakamura K. Role of dopamine neuron activity in Parkinson's disease pathophysiology. *Exp Neurol*. 2024 Mar;373:114645. doi: 10.1016/j.expneurol.2023.114645. Epub 2023 Dec 11. PMID: 38092187.
16. Sian J, Youdim MBH, Riederer P, et al. Parkinson's Disease. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al., editors. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28062/>
17. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol*. 2008 Jul;119(7):1459-74. doi: 10.1016/j.clinph.2008.03.017. Epub 2008 May 7. PMID: 18467168; PMCID: PMC2467461.
18. Takeda A, Tomiyama M, Hanajima R. [The Relationship Between Pathophysiology and Neurotransmitters in Parkinson's Disease]. *Brain Nerve*. 2021 Jul;73(7):829-837. Japanese. doi: 10.11477/mf.1416201843. PMID: 34234041.
19. Gökçal E, Gür VE, Selvitop R, Babacan Yıldız G, Asil T. Motor and Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease: Effects on Quality of Life. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2017 Jun;54(2):143-148. doi: 10.5152/npa.2016.12758. Epub 2016 Nov 11. PMID: 28680312; PMCID: PMC5491664.

20. Sprenger F, Poewe W. Management of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2013 Apr;27(4):259-72. doi: 10.1007/s40263-013-0053-2. PMID: 23515972.
21. Modugno N, Lena F, Di Biasio F, Cerrone G, Ruggieri S, Fornai F. A clinical overview of non-motor symptoms in Parkinson's Disease. *Arch Ital Biol*. 2013 Dec;151(4):148-68. PMID: 24873924.
22. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Karakasis C, Peitsidou E, Milioni D, Rossopoulos N. Evaluation of non-motor symptoms in Parkinson's Disease: An underestimated necessity. *Hippokratia*. 2013 Jul;17(3):214-9. PMID: 24470730; PMCID: PMC3872456.
23. Hussein A, Guevara CA, Del Valle P, Gupta S, Benson DL, Huntley GW. Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease: The Neurobiology of Early Psychiatric and Cognitive Dysfunction. *Neuroscientist*. 2023 Feb;29(1): 97-116. doi: 10.1177/10738584211011979. Epub 2021 May 8. PMID: 33966533; PMCID: PMC9338765.
24. Cheng YC, Su CH. Evidence Supports PA Prescription for Parkinson's Disease: Motor Symptoms and Non-Motor Features: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 22;17(8):2894. doi: 10.3390/ijerph17082894. Erratum in: *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul 13;17(14):E5024. doi: 10.3390/ijerph17145024. PMID: 32331349; PMCID: PMC7215784.
25. Church FC. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*. 2021 Apr 20;11(4):612. doi: 10.3390/biom11040612. PMID: 33924103; PMCID: PMC8074325.
26. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH,



- Katzenschlager R, Hametner EM, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Oct;26 Suppl 3(0 3):S42-80. doi: 10.1002/mds.23884. PMID: 22021174; PMCID: PMC4020145.
27. Church, F.C. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules* 2021, 11, 612. <https://doi.org/10.3390/biom11040612>.
28. Höglinger G; German Parkinson's Guidelines Committee; Trenkwalder C. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease (guideline of the German Society for Neurology). *Neurol Res Pract.* 2024 Jun 6;6(1):30. doi: 10.1186/s42466-024-00325-4. PMID: 38845028; PMCID: PMC11157782.
29. Brinker D et al. How to Use the New European Academy of Neurology/Movement Disorder Society European Section Guideline for Invasive Therapies in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2024 Mar;11(3):209-219. doi: 10.1002/mdc3.13962. Epub 2024 Jan 12. PMID: 38214401; PMCID: PMC10928336.
30. Eghlidis Z et al. Validation of the Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease of Persian Version. *Parkinsons Dis.* 2023 Jun 9;2023:1972034. doi: 10.1155/2023/1972034. PMID: 37333718; PMCID: PMC10275686.
31. Deuschl G et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Mov Disord.* 2022 Jul;37(7):1360-1374. doi: 10.1002/mds.29066. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35791767.

32. Fereshtehnejad, SM., Naderi, N., Rahmani, A. et al. Psychometric study of the Persian short-form eight-item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-8) to evaluate health related quality of life (HRQoL). *Health Qual Life Outcomes* 12, 78 (2014). <https://doi.org/10.1186/1477-7525-12-78>.
33. Chitsaz A, Saadatnia M, Etemadifar M, Tajmirriahi M. Orthostatic hypotension in Iranian patients with Parkinson's disease. *Neurosciences (Riyadh)*. 2007 Apr;12(2):133-5. PMID: 21857594.
34. Nobari HJ, Rashedi J. Treatment of Parkinson's disease in Iranian ancient medicine. *Health Sci Rep*. 2023 Apr 11;6(4):e1192. doi: 10.1002/hsr2.1192. PMID: 37064313; PMCID: PMC10090798.
35. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Front Neurol*. 2018 Mar 23;9:156. doi: 10.3389/fneur.2018.00156. PMID: 29628907; PMCID: PMC5877503.



برین بریکس و اختلالات عصبی و روان پزشکی

طب مکمل و داروهای گیاهی در سال‌های اخیر به‌عنوان رویکردی مکمل در مدیریت بیماری‌های روان‌پزشکی و نورودژنراتیو موردتوجه قرار گرفته‌اند. ترکیبات گیاهی مانند زعفران که اثرات ضدافسردگی آن از طریق مهار بازجذب سروتونین و تعدیل محور هیپوتالاموس هیپوفیز آدرنال (HPA) در کارآزمایی‌های بالینی تأیید شده و جینکو بیلوبا^۱ که با بهبود جریان خون مغزی و خواص آنتی‌اکسیدانی در کاهش زوال شناختی در بیماری آلزایمر مؤثر است، نمونه‌هایی از این ظرفیت درمانی‌اند.

این مداخلات می‌توانند التهاب عصبی را کاهش دهند، استرس اکسیداتیو را تعدیل کنند و به‌عنوان مکمل درمان‌های دارویی مرسوم، اثربخشی را افزایش دهند. بااین‌حال، فقدان استانداردهایی در دوز و خلوص و همچنین نیاز به مطالعات گسترده‌تر برای تأیید ایمنی و کارایی طولانی‌مدت، چالش‌هایی هستند که پزشکان باید در تجویز این روش‌ها مدنظر قرار دهند تا از ادغام علمی و ایمن آن‌ها در پروتکل‌های بالینی اطمینان حاصل شود.

در این فصل، شواهد علمی و بالینی مرتبط با استفاده از ترکیبات موجود در داروی برین بریکس، شامل منیزیم، ویتامین B6 (پیریدوکسین) و عصاره آشواگاندا^۲ در مدیریت اختلالات عصبی و روان‌پزشکی مورد بررسی قرار می‌گیرد.

1. Ginkgo biloba
2. Withania somnifera

منیزیم با کاهش التهاب عصبی و محافظت عصبی از طریق مهار گیرنده‌های NMDA و تعدیل استرس اکسیداتیو، به‌عنوان یک عامل کلیدی در بهبود علائم اضطراب و افسردگی شناخته شده است. ویتامین B6، به‌عنوان کوفاکتور تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند سروتونین و دوپامین، در مطالعات بالینی با کاهش علائم افسردگی و بهبود عملکرد شناختی در بیماری‌های نورودژنراتیو مرتبط بوده است. عصاره آشواگاندا نیز با خواص آدآپتوژنی و ضدالتهابی خود از طریق کاهش کورتیزول و مهار مسیر NF-κB، در کارآزمایی‌های تصادفی‌شده اثرات قابل‌توجهی در کاهش استرس و بهبود کیفیت خواب نشان داده است. این ترکیبات به‌صورت هم‌افزا می‌توانند محور HPA را تعدیل کرده و التهاب عصبی را کاهش دهند.

کاربرد عصاره آشواگاندا در اختلالات عصبی و روان‌پزشکی

ویتانیا سامنیفرا^۱ که عموماً با نام آشواگاندا شناخته می‌شود (شکل ۴)، گیاهی برجسته از خانواده سولاناسه است که در طب آیورودا به دلیل خواص آدآپتوژنیک و توانایی افزایش مقاومت در برابر استرس و بهبود سلامت عمومی موردتوجه قرار گرفته است. پژوهش‌های معاصر، ترکیبات به‌دست‌آمده از آشواگاندا را به‌عنوان عوامل مؤثر در محافظت عصبی، تقویت عملکرد شناختی و تنظیم استرس معرفی کرده‌اند که پتانسیل درمانی قابل‌توجهی در مدیریت اختلالات عصبی و روان‌پزشکی دارند. این اثرات عمدتاً به ترکیبات زیست‌فعال آن، به‌ویژه ویتانولیدها، نسبت داده می‌شود که خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، و تنظیم عصبی دارند. این فصل به بررسی مکانیسم‌های عملکرد آشواگاندا، کاربردهای بالینی آن و شواهد علمی پشتیبان می‌پردازد و مرور

1. Withania somnifera

جامعی برای پزشکان علاقه‌مند به ادغام فیتوتراپی مبتنی بر شواهد در عمل بالینی ارائه می‌دهد.



شکل ۴: گیاه ویتانیا سامنیفرا (آشواگاندا).

ترکیب فیتوشیمیایی

اثر بخشی درمانی آشواگاندا به مجموعه متنوعی از ترکیبات زیست‌فعال آن وابسته است. ویتانولیدها، لاکتون‌های استروئیدی با ساختاری مشابه جینسنوسیدهای موجود در جینسنگ، ترکیبات فعال اصلی به‌شمار می‌روند. از میان آن‌ها، ویتافرین A و ویتانولید D به دلیل اثرات ضدالتهابی و محافظت عصبی‌شان بیش از سایرین مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. آلکالوئیدهایی نظیر سومیفرین و تروپین فعالیت عصبی را تنظیم می‌کنند و به خواص آرام‌بخش و ضد اضطراب گیاه کمک می‌کنند. همچنین، سیتوژندوسیدها، گروهی از

گلیکوزیدها، فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی دارند و با خنثی‌سازی گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS)، استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهند. این ترکیبات به صورت هم‌افزا عمل کرده و طیف گسترده‌ای از اثرات عصبی و سیستمیک به آشواگاندا می‌بخشند که آن را به گزینه‌ای چندمنظوره برای مداخلات درمانی تبدیل کرده‌اند.

🧴 مکانیسم‌های عملکرد در محافظت عصبی

آشواگاندا اثرات محافظت عصبی خود را از طریق مسیرهای متعددی اعمال می‌کند که در مدل‌های حیوانی و مطالعات انسانی تأیید شده‌اند. فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن در مقابله با استرس اکسیداتیو که عامل کلیدی در بیماری‌های نورودژنراتیو است، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. ویتانولیدها با خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در بافت عصبی، یکپارچگی نورون‌ها را حفظ می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند که عصاره ریشه آشواگاندا فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان درون‌زاد، مانند سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز را در مدل‌های استرس مزمن تا ۳۰ تا ۴۰ درصد افزایش می‌دهد و به این ترتیب، نورون‌ها را از آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند.

مکانیسم دیگر، تنظیم التهاب عصبی است. آشواگاندا با مهار فاکتور هسته‌ای $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ، تنظیم‌کننده اصلی پاسخ‌های التهابی، تولید سایتوکاین‌های التهاب‌زا نظیر $\text{TNF-}\alpha$ و $\text{IL-1}\beta$ را سرکوب می‌کند. این اثر ضدالتهابی در مدل‌های پیش‌بالینی بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر تأیید شده است، جایی که عصاره آشواگاندا فعال‌سازی میکروگلیا را کاهش داده و از دست‌رفتن نورون‌ها را محدود می‌کند.

علاوه‌براین، آشواگاندا با پشتیبانی از یکپارچگی سد خونی مغزی، پایداری عصبی عروقی را تقویت می‌کند. آشواگاندا، همچنین سیستم‌های انتقال‌دهنده



عصبی را تنظیم می‌کند و به پروفایل محافظت عصبی آنها کمک می‌کند. این گیاه با افزایش بیان آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD)، سطح گاما-آمینوبوتیریک اسید (GABA) را بالا می‌برد، سیگنال‌دهی GABAergic را تقویت کرده و تحریک‌پذیری نورونی را کاهش می‌دهد که زیربنای اثرات ضد اضطراب و آرام‌بخش آن است.

تنظیم سیستم‌های دوپامینرژیک و سروتونرژیک، احتمالاً از طریق تعامل با گیرنده‌ها و مهار بازجذب انتقال‌دهنده‌های عصبی، به تثبیت خلق و کاهش اضطراب کمک می‌کند. این مکانیسم‌های چندوجهی، آشواگاندا را به‌عنوان عاملی قدرتمند در محافظت عصبی و تنظیم عصبی معرفی می‌کنند.

تقویت عملکرد شناختی

کاهش عملکرد شناختی، چه به دلیل پیری و چه در نتیجه اختلالات نورودژنراتیو، چالش بالینی حائز اهمیتی ایجاد می‌کند. آشواگاندا در این زمینه پتانسیل قابل‌توجهی از خود نشان داده است. کارآزمایی‌های تصادفی کنترل‌شده گزارش کرده‌اند که مصرف مکمل آشواگاندا (۳۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم، روزانه) حافظه کوتاه‌مدت، توجه و سرعت پردازش اطلاعات را در افراد سالم و کسانی که نقص شناختی خفیف^۱ (MCI) دارند، بهبود می‌بخشد. این مطالعات بهبود ۱۵ تا ۲۰ درصدی در نمرات آزمون‌های شناختی را پس از ۸ هفته درمان نشان داده‌اند. فواید شناختی آشواگاندا به افزایش نوروپلاستیسیته نسبت داده می‌شود که از طریق افزایش بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز^۲ (BDNF) و کاهش سطح کورتیزول که عملکرد شناختی را مختل می‌کند، میانجی‌گری می‌شود. در مدل‌های پیش‌بالینی بیماری آلزایمر، آشواگاندا تشکیل پلاک‌های

1. Mild cognitive impairment
2. Brain-Derived Neurotrophic Factor

آمیلوئید بتا را کاهش داده و عملکرد سیناپسی را بازسازی کرده است که نشان‌دهنده نقش بالقوه آن در کاهش پاتولوژی نورودژنراتیو است. علاوه بر این، توانایی آشواگاندا در تقویت فعالیت کولینرژیک، به‌ویژه از طریق مهار آنزیم استیل‌کولین‌استراز، اثرات تقویت‌کننده شناختی آن را پشتیبانی می‌کند. این یافته‌ها بر پتانسیل آشواگاندا به‌عنوان درمان مکمل برای حفظ عملکرد شناختی، به‌ویژه در مراحل اولیه بیماری‌های نورودژنراتیو، تأکید دارند.

تنظیم استرس و خواص آداپتوژنیک

خواص آداپتوژنیک آشواگاندا از طریق تنظیم محور HPA که نقش کلیدی در پاسخ به استرس ایفا می‌کند، اعمال می‌شوند. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که دوزهای روزانه ۶۰۰-۲۵۰ میلی‌گرم عصاره ریشه آشواگاندا، سطح کورتیزول سرم را ۲۰ تا ۳۰ درصد کاهش می‌دهند و نمرات استرس ادراکی را در مقیاس استرس ادراکی (PSS) تا ۴۴ درصد بهبود می‌بخشند. این اثرات به کاهش بیان هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) و سرکوب بیش‌فعالی محور HPA مرتبط است که مقاومت در برابر استرس را افزایش می‌دهد. این ظرفیت تنظیم استرس برای مدیریت اختلالات روان‌پزشکی مانند اضطراب و افسردگی که اغلب با استرس مزمن تشدید می‌شوند، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

شواهد بالینی آشواگاندا در اختلالات روان‌شناختی

• اضطراب

اختلالات اضطرابی، به‌ویژه اختلال اضطراب فراگیر (GAD)، از شیوع بالایی برخوردار بوده و کیفیت زندگی بیماران را به‌طور قابل‌توجهی تحت تأثیر قرار می‌دهند. کارآزمایی تصادفی دوسوکور کنترل‌شده با

1. Generalised anxiety disorder



دارونما توسط غلام‌علی‌زاده و همکاران (۲۰۲۰) اثربخشی عصاره ریشه آشواگاندا را به‌عنوان درمان مکمل بررسی کرد. در این مطالعه، ۴۰ بیمار تحت درمان با مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین (SSRIs) به‌صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و روزانه ۱ گرم عصاره ریشه آشواگاندا یا دارونما دریافت کردند. نتایج حاصل از مقیاس رتبه‌بندی اضطراب همیلتون (HARS) کاهش ۱۴ واحدی در گروه درمان و ۸ واحدی در گروه دارونما را نشان داد. تفاوت آماری معنی‌دار در هفته‌های دوم و ششم مشاهده شد، ضمن اینکه هیچ عارضه جانبی گزارش نشد که ایمنی و اثربخشی آشواگاندا را تأیید می‌کند.

مرور سیستماتیک و متاآنالیز لروز و همکاران (۲۰۲۴) کاهش قابل‌توجه نمرات اضطراب را با اندازه اثر متوسط تا بزرگ گزارش کرد و بهبود کیفیت خواب را نیز نشان داد، هرچند شواهد برای اثربخشی در درمان بی‌خوابی از قوت کمتری برخوردار بودند. همچنین، کارآزمایی تصادفی دوسوکور ۸ هفته‌ای توسط چودری و همکاران (۲۰۲۴) اثرات دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه آشواگاندا را بر استرس و عملکرد شناختی بررسی کرد. نتایج نشان داد که تمام دوزها به‌طور معنی‌داری نمرات استرس ادراکی، اضطراب و افسردگی را کاهش داده و نشانگرهای بیوشیمیایی مرتبط با استرس را بهبود بخشیدند.

● عملکرد شناختی

اختلال در عملکرد شناختی، چه در نتیجه پیری و چه در زمینه اختلالات روان‌پزشکی، چالشی شایع در عمل بالینی است. مرور سیستماتیک انگ و همکاران (۲۰۲۰) پنج کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده را تحلیل کرد که بهبود قابل‌توجهی را در وظایف شناختی، عملکرد اجرایی، توجه و زمان واکنش در بزرگسالان مسن با نقص شناختی خفیف (MCI)،

اسکیزوفرنی، اختلال اسکیزوافکتیو یا اختلال دوقطبی نشان داد. یکی از این مطالعات بهبود معنی‌دار در حافظه، عملکرد اجرایی و توجه را با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم، دو بار در روز، طی ۸ هفته گزارش کرد. مطالعه پینگالی و همکاران (۲۰۱۴) با طراحی آینده‌نگر، دوسوکور و متقاطع، بهبود زمان واکنش را در آزمون‌های واکنش ساده (SRT)، تمایز انتخابی (CDT)، جایگزینی نماد عددی (DSST)، هوشیاری عددی (DVT) و دسته‌بندی کارت (CST) با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم، دو بار در روز، طی ۱۴ روز نشان داد. با این حال، این دوز تأثیری بر آزمون ضربه انگشتی (FTT) نداشت. این یافته‌ها پتانسیل آشواگاندا را در تقویت عملکرد شناختی و روانی حرکتی تأیید می‌کنند.

🔗 شواهد بالینی آشواگاندا در بیماری‌های نورودژنراتیو

بیماری‌های نورودژنراتیو با ازدست‌رفتن پیش‌رونده نورون‌ها مشخص می‌شوند و گزینه‌های درمانی محدودی دارند. در این بخش، نتایج به دست آمده از کاربرد بالینی آشواگاندا در این اختلالات مورد بررسی قرار می‌گیرند.

• بیماری آلزایمر

مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که ویتانولیدها رشد نوریت و بازسازی سیناپسی را تقویت می‌کنند و تجمع آمیلوئید بتا، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی را کاهش می‌دهند. دوزهای ۵۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم روزانه طی ۸ تا ۱۲ هفته در مدیریت زوال عقل اولیه مؤثر گزارش شدند. این یافته‌ها پتانسیل آشواگاندا را در مراحل اولیه بیماری آلزایمر تأیید می‌کنند، اما کارآزمایی‌های بزرگ‌مقیاس‌تر برای اعتبارسنجی این اثرات ضروری است.



• بیماری پارکینسون

آشواگاندا با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، کاهش استرس اکسیداتیو، تقویت کاتکول‌آمین‌ها، تنظیم آپوپتوز، و مهار تجمع آلفا-سینوکلئین اثرات محافظتی خود را اعمال می‌کند. باین‌حال، شواهد موجود عمدتاً از مطالعات پیش‌بالینی به‌دست آمده‌اند و تحقیقات بالینی بیشتری برای تأیید این اثرات در انسان مورد نیاز است.

• بیماری هانتینگتون و ALS

در بیماری هانتینگتون، آشواگاندا با فعال‌سازی خواص آنتی‌اکسیدانی و پاسخ شوک حرارتی، پیشرفت بیماری را در مدل‌های حیوانی به تأخیر می‌اندازد. در ALS، ویتافرین A با مهار سیگنال‌دهی NF-KB کاهش فعال‌سازی گلیال، و بهبود عملکرد حرکتی، بقای متوسط را افزایش می‌دهد (۸ تا ۹ روز در مدل G93A و ۱۸ روز در مدل G37R). باین‌حال، داده‌های بالینی محدود است و تحقیقات بیشتری برای ارزیابی اثربخشی در انسان ضروری است.

• نوروزنز و پلاستیسیته سیناپسی

آشواگاندا نوروزنز و پلاستیسیته سیناپسی را تقویت می‌کند. مطالعات پیش‌بالینی افزایش بیان ژن‌های مرتبط با تشکیل سیناپس، مانند PSD-95 و سیناپتوفیزین را در نورون‌های هیپوکامپ نشان داده‌اند. القای BDNF و نوروتروفین‌ها از تولید نورون‌های جدید در هیپوکامپ پشتیبانی می‌کند. این اثرات پتانسیل آشواگاندا را در مقابله با کاهش شناختی مرتبط با سن و بهبود آسیب‌های عصبی، مانند سکته مغزی، نشان می‌دهند.

• تنظیم خواب

آشواگاندا با تقویت فعالیت گاما-آمینوبوتیریک اسید (GABA) و

کاهش سطح کورتیزول، آرامش و کیفیت خواب را بهبود می‌بخشد. کارآزمایی‌های بالینی با دوزهای ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم روزانه، کاهش تأخیر شروع خواب، افزایش زمان کل خواب و بهبود کارایی خواب تا ۱۰ تا ۱۵ درصد را در بیماران مبتلا به بی‌خوابی گزارش کرده‌اند. این اثرات، به‌ویژه در مدیریت اختلالات روان‌پزشکی مرتبط با اختلالات خواب، مفید هستند.

• اختلالات عصبی رشدی

مطالعات جدید کاربرد آشوآگاندا را در اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی (ADHD) و اختلال طیف اوتیسم (ASD) بررسی کرده‌اند. تنظیم مسیرهای دوپامین و سروتونین ممکن است توجه را بهبود بخشد و تکانشگری را کاهش دهد، درحالی‌که اثرات آرام‌بخش آن می‌توانند اضافه‌بار حسی را کم کنند. بااین‌حال، شواهد بالینی محدود است و مطالعات بیشتری، به‌ویژه در جمعیت‌های اطفال، مورد نیاز است.

🔗 تداخلات دارویی و موارد منع مصرف

آشوآگاندا ممکن است اثرات آرام‌بخش بنزودیازپین‌ها را تشدید کرده و خطر خواب‌آلودگی را افزایش دهد. اثرات تحریک‌کننده تیروئید آن می‌تواند با درمان‌های جایگزینی هورمون تیروئید تداخل ایجاد کند که پایش دقیق در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید را ایجاب می‌کند. در بیماران مبتلا به اختلالات خودایمنی، مانند روماتیسم مفصلی یا لوپوس، احتیاط لازم است.

🔗 ایمنی و تحمل‌پذیری

آشوآگاندا تا دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم، روزانه، به‌خوبی تحمل می‌شود و تنها عوارض خفیف گوارشی یا خواب‌آلودگی گزارش شده است. ایمنی آن در زنان باردار



یا شیرده بررسی نشده است و باید از مصرف آن در این گروه‌ها اجتناب شود. بیماران تحت درمان با داروهای سرکوب‌کننده ایمنی نیازمند پایش دقیق هستند. داده‌های مربوط به ایمنی بلندمدت محدود است و مطالعات فارماکوویژیلانس بیشتری مورد نیاز است.

جهت‌گیری‌های آینده

ناهمگونی فرآورده‌های آشواگاندا استانداردسازی فرآورده‌های درمانی را دشوار می‌سازد. کارآزمایی‌های بزرگ‌مقیاس با استفاده از عصاره‌های استانداردشده برای تأیید اثربخشی در بیماری‌های نورودژنراتیو و اختلالات عصبی رشدی ضروری است. مقایسه آشواگاندا با درمان‌های مرسوم، مانند مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین (SSRIs)، می‌تواند اثربخشی نسبی آن را روشن کند. بررسی‌های فیتوشیمیایی و فارماکوژنومیک نیز می‌توانند پاسخ‌های فردی به درمان را بهبود بخشند.

نتیجه‌گیری

در مجموع، آشواگاندا پتانسیل درمانی قابل‌توجهی در مدیریت اختلالات روان‌پزشکی و نورودژنراتیو دارد. اثربخشی آن در کاهش اضطراب، بهبود عملکرد شناختی و مقابله با مراحل اولیه بیماری‌های نورودژنراتیو از طریق مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و تنظیم انتقال‌دهنده‌های عصبی پشتیبانی می‌شود. استفاده کوتاه‌مدت از آن ایمن است، اما تداخلات دارویی و موارد منع مصرف نیازمند توجه دقیق هستند. تحقیقات با کیفیت بالا برای تثبیت نقش آشواگاندا در نورولوژی و روان‌پزشکی ضروری است.

1. Singh N, Bhalla M, de Jager P, Gilca M. An overview on ashwagandha: a Rasayana (rejuvenator) of Ayurveda. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2011;8(5 Suppl):208-213. doi:10.4314/ajtcam.v8i5S.9
2. Kulkarni SK, Dhir A. Withania somnifera: an Indian ginseng. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(5):1093-1105. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.09.011
3. Bhattacharya SK, Satyan KS, Ghosal S. Antioxidant activity of glycowithanolides from Withania somnifera. *Indian J Exp Biol.* 1997;35(3):236-239.
4. Misra L, Mishra P, Pandey A, Sangwan RS, Sangwan NS, Tuli R. Withanolides from Withania somnifera roots. *Phytochemistry.* 2008;69(4):1000-1004. doi:10.1016/j.phytochem.2007.10.024
5. Gupta M, Kaur G. Withania somnifera as a potential candidate to ameliorate high fat diet-induced anxiety and neuroinflammation. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):201. doi:10.1186/s12974-019-1595-7
6. Sankar SR, Manivasagam T, Krishnamurti A, Ramanathan M. The neuroprotective effect of Withania somnifera root extract in MPTP-intoxicated mice: an analysis of behavioral and biochemical variables. *Cell Mol Neurobiol.* 2007;27(8):1057-1070. doi:10.1007/s10571-007-9220-0
7. Kaileh M, Vanden Berghe W, Heyerick A, et al. Withaferin A strongly elicits I κ B kinase β hyperphosphorylation concomitant with potent inhibition of its activity. *J Biol Chem.* 2007;282(6):4253-4264. doi:10.1074/jbc.M606728200



8. Kuboyama T, Tohda C, Komatsu K. Neuritic regeneration and synaptic reconstruction induced by *Withania somnifera* in a model of Alzheimer's disease. *Neurochem Int.* 2014;74:67-74. doi:10.1016/j.neuint.2014.05.005
9. Sehgal N, Gupta A, Valli RK, et al. *Withania somnifera* reverses Alzheimer's disease pathology by enhancing low-density lipoprotein receptor-related protein in liver. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(9):3510-3515. doi:10.1073/pnas.1112209109
10. Candeletti S, Romualdi P. Effects of *Withania somnifera* on the GABA-A receptor system. *Fitoterapia.* 2006;77(5):356-360. doi:10.1016/j.fitote.2006.04.003
11. Choudhary D, Bhattacharyya S, Bose S. Efficacy and safety of ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract in improving memory and cognitive functions. *J Diet Suppl.* 2017;14(6):599-612. doi:10.1080/19390211.2017.1287192
12. Konar A, Shah N, Singh R, et al. Neuroprotective effects of *Withania somnifera* in a rat model of stroke. *Neurochem Res.* 2011;36(10):1929-1936. doi:10.1007/s11064-011-0517-6
13. Chandrasekhar K, Kapoor J, Anishetty S. A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults. *Indian J Psychol Med.* 2012;34(3):255-262. doi:10.4103/0253-7176.106022
14. Lopresti AL, Smith SJ, Malvi H, Kodgule R. An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(37):e17186. doi:10.1097/MD.00000000000017186
15. Pratte MA, Nanavati KB, Young V, Morley CP. An alternative

- treatment for anxiety: a systematic review of human trial results reported for the Ayurvedic herb ashwagandha (*Withania somnifera*). *J Altern Complement Med.* 2014;20(12):901-908. doi:10.1089/acm.2014.0177
16. Ng QX, Loke W, Foo NX, et al. A systematic review of the clinical use of *Withania somnifera* (ashwagandha) to ameliorate cognitive dysfunction. *Phytother Res.* 2019;34(3):583-590. doi:10.1002/ptr.6552
 17. Raut AA, Rege NN, Tadvi FM, et al. Exploratory study to evaluate tolerability, safety, and activity of ashwagandha (*Withania somnifera*) in healthy volunteers. *J Ayurveda Integr Med.* 2012;3(3):111-114. doi:10.4103/0975-9476.100168
 18. Choudhary B, Shetty A, Langade DG. Efficacy of ashwagandha (*Withania somnifera*) in the management of hypothyroidism. *J Ayurveda Integr Med.* 2015;6(4): 253-258. doi:10.4103/0975-9476.172720
 19. Ahmed ME, Javed S, Ahmad I, et al. Acetylcholinesterase inhibitory activity of *Withania somnifera* in acute and chronic stress models. *J Ethnopharmacol.* 2013;149(1):147-152. doi:10.1016/j.jep.2013.06.006
 20. Tohda C, Kuboyama T, Komatsu K. Dendrite extension by methanol extract of ashwagandha (roots of *Withania somnifera*) in SK-N-SH cells. *Neuroreport.* 2005;16(8): 841-844. doi:10.1097/00001756-200505310-00013
 21. Jang EY, Lee JH, Lee JH, et al. Ashwagandha enhances neurogenesis in the hippocampus via BDNF signaling pathway. *Front Neurosci.* 2018;12:871. doi:10.3389/fnins.2018.00871
 22. Langade D, Kanchi S, Salve J, Debnath K, Ambegaokar D. Efficacy and safety of ashwagandha (*Withania*



- somnifera) root extract in insomnia and anxiety: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Cureus*. 2019;11(9):e5797. doi:10.7759/cureus.5797
23. Katz M, Levine DA, Dudenbostel T. Potential role of ashwagandha in neurodevelopmental disorders: a narrative review. *J Child Neurol*. 2021;36(9):765-772. doi:10.1177/08830738211009920
24. Kuppurajan K, Rajagopalan SS, Sitaraman R, et al. Effect of ashwagandha (*Withania somnifera*) on the process of ageing in human volunteers. *J Res Ayur Siddha*. 1980;1(2):247-258.
25. Panda S, Kar A. Changes in thyroid hormone concentrations after administration of ashwagandha root extract to adult male mice. *J Pharm Pharmacol*. 1998;50(9):1065-1068. doi:10.1111/j.2042-7158.1998.tb06923.x
26. Dar NJ, Muzamil Ahmad. Neurodegenerative diseases and *Withania somnifera* (L.): An update. *J Ethnopharmacol*. 2020 Jun 28;256:112769. doi: 10.1016/j.jep.2020.112769. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240781.
27. Syed AA, Reza MI, Singh P, Thombre GK, Gayen JR. *Withania somnifera* in Neurological Disorders: Ethnopharmacological Evidence, Mechanism of Action and its Progress in Delivery Systems. *Curr Drug Metab*. 2021;22(7):561-571. doi: 10.2174/1389200222666210203182716. PMID: 33538666.
28. Sarat C. Yeniseti, M. J. Manjunath, Muralidhara, *Neuropharmacological Properties of Withania somnifera - Indian Ginseng: An Overview on Experimental Evidence with Emphasis on Clinical Trials and Patents, Recent Patents on CNS Drug Discovery (Discontinued); Volume 10, Issue 2, Year 2015, .*

29. DOI: 10.2174/1574889810666160615014106.
30. Jain S, Shukla SD, Sharma K, Bhatnagar M. Neuroprotective effects of *Withania somnifera* Dunn. in hippocampal sub-regions of female albino rat. *Phytother Res*. 2001 Sep;15(6):544-8. doi: 10.1002/ptr.802. PMID: 11536389.
31. Leroose V, Ponticelli M, Benedetto N, Carlucci V, Lela L, Tzvetkov NT, Milella L. *Withania somnifera* (L.) Dunal, a Potential Source of Phytochemicals for Treating Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Plants (Basel)*. 2024 Mar 8;13(6):771. doi: 10.3390/plants13060771. PMID: 38592845; PMCID: PMC10976061.
32. Pandit, S.; Srivastav, A.K.; Sur, T.K.; Chaudhuri, S.; Wang, Y.; Biswas, T.K. Effects of *Withania somnifera* Extract in Chronically Stressed Adults: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2024, 16, 1293. <https://doi.org/10.3390/nu16091293>.
33. Fatima K, Malik J, Muskan F, Raza G, Waseem A, Shahid H, Jaffery SF, Khan U, Zaheer MK, Shaikh Y, Rashid AM. Safety and efficacy of *Withania somnifera* for anxiety and insomnia: Systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. 2024 Nov;39(6):e2911. doi: 10.1002/hup.2911. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39083548.
34. Fuladi S, Emami SA, Mohammadpour AH, Karimani A, Manteghi AA, Sahebkar A. Assessment of the Efficacy of *Withania somnifera* Root Extract in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Randomized Double-blind Placebo- Controlled Trial. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2021;16(2):191-196. doi: 10.2174/1574884715666200413120413. PMID: 32282308.
35. Remenapp A, Coyle K, Orange T, Lynch T, Hooper D, Hooper S, Conway K, Hausenblas HA. Efficacy of



- Withania somnifera supplementation on adult's cognition and mood. *J Ayurveda Integr Med.* 2022 Apr-Jun;13(2):100510. doi: 10.1016/j.jaim.2021.08.003. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34838432; PMCID: PMC8728079.
36. Murthy MN, Shyamala BV. Ashwagandha- Withania somnifera (L.) Dunal as a multipotent neuroprotective remedy for genetically induced motor dysfunction and cellular toxicity in human neurodegenerative disease models of Drosophila. *J Ethnopharmacol.* 2024 Jan 10;318(Pt A):116897. doi: 10.1016/j.jep.2023.116897. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37442493.
37. Bhat JA, Akther T, Najar RA, Rasool F, Hamid A. Withania somnifera (L.) Dunal (Ashwagandha); current understanding and future prospect as a potential drug candidate. *Front Pharmacol.* 2022 Dec 12;13:1029123. doi: 10.3389/fphar.2022.1029123. PMID: 36578541; PMCID: PMC9790970.
38. Girme A, Saste G, Pawar S, Balasubramaniam AK, Musande K, Darji B, Satti NK, Verma MK, Anand R, Singh R, Vishwakarma RA, Hingorani L. Investigating 11 Withanosides and Withanolides by UHPLC-PDA and Mass Fragmentation Studies from Ashwagandha (Withania somnifera). *ACS Omega.* 2020 Oct 21;5(43):27933-27943. doi: 10.1021/acsomega.0c03266. PMID: 33163776; PMCID: PMC7643146.
39. Mitra S, Munni YA, Dash R, Sultana A, Moon IS. Unveiling the effect of Withania somnifera on neuronal cytoarchitecture and synaptogenesis: A combined in vitro and network pharmacology approach. *Phytother Res.* 2022 Jun;36(6):2524-2541. doi: 10.1002/ptr.7466. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35443091.

منیزیم: التهاب عصبی، محافظت عصبی و اختلالات مرتبط با استرس

منیزیم (Mg^{2+})، یک کاتیون ضروری است که نقش حیاتی در فرآیندهای فیزیولوژیک متعدد ایفا می‌کند و در سیستم عصبی مرکزی (CNS)، به‌ویژه در تنظیم انتقال عصبی، هدایت عصبی عضلانی، و تعادل التهابی و محافظتی حائز اهمیت است. شواهد فزاینده نشان می‌دهند که منیزیم فراتر از یک ماده معدنی پایه، در کاهش التهاب عصبی، محافظت از نورون‌ها^۱ و تعدیل پاسخ‌های استرس در اختلالات عصبی و روان‌پزشکی نقش دارد. این اثرات، به‌ویژه در بیماری‌هایی مانند آلزایمر، افسردگی و اضطراب که با التهاب مزمن و استرس اکسیداتیو مرتبطند، موردتوجه قرار گرفته‌اند.

التهاب عصبی

التهاب عصبی که با فعال‌سازی میکروگلیا و آستروسیت‌ها و آزادسازی سایتوکاین‌های التهاب‌زا مانند IL-6 و TNF- α مشخص می‌شود، یک مؤلفه اصلی در پاتوژنز بیماری‌های عصبی و روان‌پزشکی است. کمبود منیزیم^۳ با تشدید پاسخ‌های التهابی مرتبط است و مطالعات نشان داده‌اند که کاهش سطوح منیزیم در CNS تولید IL-1 β و TNF- α را افزایش می‌دهد که به استرس اکسیداتیو و مرگ نورونی دامن می‌زند.

در بیماری آلزایمر، کاهش منیزیم در هیپوکامپ و قشر مغز با تجمع آمیلوئید بتا (A β) و فعال‌سازی میکروگلیا هم‌بستگی دارد که التهاب عصبی را تقویت کرده و زوال شناختی را تسریع می‌کند. از این رو، مکمل منیزیم می‌تواند این فرآیندها را تعدیل کند.

مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که تجویز منیزیم سولفات ($MgSO_4$) بیان

1. Neuroinflammation

2. Neuroprotection

3. Hypomagnesemia



ژن‌های التهابی مانند KB-NF را کاهش داده و تولید سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 را افزایش می‌دهد. این اثرات محافظتی به توانایی منیزیم در مهار مسیرهای انتقال سیگنال التهابی و کاهش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) نسبت داده می‌شوند که در شرایطی مانند پارکینسون و سکته مغزی نیز مشاهده می‌شوند.

این یافته‌ها منیزیم را به‌عنوان یک عامل ضدالتهابی بالقوه در CNS معرفی می‌کنند که می‌تواند پیشرفت بیماری‌های التهابی عصبی را کند نماید.

محافظت عصبی

منیزیم از طریق مکانیسم‌های متعدد به محافظت از نورون‌ها در برابر آسیب کمک می‌کند و نقش آن در حفظ هموستاز عصبی برجسته است. یکی از این مکانیسم‌ها، تنظیم سمیت تحریکی^۱ است. منیزیم به‌عنوان آنتاگونیست طبیعی گیرنده N-متیل-D-آسپارتات (NMDA) عمل می‌کند و با مسدود کردن کانال‌های کلسیمی وابسته به این گیرنده، هجوم بیش‌ازحد یون کلسیم (Ca^{2+}) به نورون‌ها را مهار می‌کند. سمیت تحریکی که در شرایطی مانند صرع، سکته مغزی و آلزایمر رخ می‌دهد، از طریق فعال‌سازی بیش‌ازحد NMDA و افزایش کلسیم داخل‌سلولی به آپوپتوز نورونی منجر می‌شود.

مطالعات نشان داده‌اند که افزایش منیزیم مغزی در مدل‌های حیوانی آسیب ایسکمیک، مرگ نورونی را ۳۰-۵۰ درصد کاهش می‌دهد. منیزیم، همچنین استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد. این کاتیون به‌عنوان کوفاکتور آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند گلوکاتایون پراکسیداز (GPx) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) عمل کرده و تعادل ردوکس را حفظ می‌کند. کمبود منیزیم با کاهش فعالیت این آنزیم‌ها و افزایش ROS همراه است که در شرایطی

1. Excitotoxicity

مانند پارکینسون، با تخریب دوپامینرژیک، نقش دارد. منیزیم در مطالعات پیش‌بالینی سطح گلوکوتائون را افزایش داده و آسیب اکسیداتیو به DNA نوروئی را کاهش می‌دهد.

حفظ یکپارچگی سد خونی مغزی (BBB) نیز از دیگر اثرات محافظتی منیزیم است. اختلال BBB، که در بیماری‌های التهابی عصبی شایع است، نفوذ سلول‌های ایمنی محیطی و واسطه‌های التهابی به CNS را تسهیل می‌کند. منیزیم با تثبیت غشاهای اندوتلیالی و کاهش بیان مولکول‌های چسبندگی (مانند VCAM-1)، از این نفوذ جلوگیری کرده و التهاب را محدود می‌کند. این اثر در مدل‌های ترومای مغزی و MS تأیید شده است، که نشان‌دهنده پتانسیل منیزیم در کاهش آسیب ثانویه است.

اختلالات مرتبط با استرس

اختلالات مرتبط با استرس، مانند اضطراب و افسردگی، با تغییرات در سطوح منیزیم و بیش‌فعالی محور HPA مرتبطند. منیزیم در تنظیم این محور نقش دارد و کمبود آن ترشح کورتیزول را افزایش داده و پاسخ‌های استرس را تشدید می‌کند.

مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که کمبود منیزیم با افزایش بیان CRH (هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین) در هیپوتالاموس همراه است که فعالیت HPA را تحریک می‌کند. مکمل منیزیم اثرات تعدیل‌کننده‌ای بر این اختلالات نشان داده است.

کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌شده حاکی از آن‌اند که منیزیم (به‌ویژه در اشکالی مانند منیزیم گلیسینات و منیزیم L-ترئونات) علائم اضطراب را در بیماران با اضطراب خفیف تا متوسط، به میزان ۲۰-۳۰ درصد کاهش می‌دهد و کیفیت خواب را بهبود می‌بخشد.



منیزیم L-ترئونات که توانایی بالایی در عبور از BBB دارد، تراکم سیناپسی را در هیپوکامپ افزایش داده و در مدل‌های افسردگی اثرات ضدافسردگی مشابه SSRIها نشان داده است. این اثرات به مهار گیرنده‌های NMDA و تقویت سیگنال‌دهی GABA نسبت داده می‌شوند که تعادل تحرکی مهاری را در CNS بهبود می‌بخشد.

نکات بالینی

پتانسیل درمانی منیزیم در اختلالات عصبی و روان‌پزشکی قابل‌توجه است، اما ملاحظات متعددی باید موردتوجه قرار گیرند. فراهمی زیستی^۱ منیزیم که در اشکال مختلف آن، متفاوت است، یک عامل تعیین‌کننده در اعمال اثرات آن است. اشکالی مانند منیزیم اکسید جذب ضعیفی دارند (کمتر از ۱۰ درصد)، درحالی‌که منیزیم L-ترئونات و سیترات نفوذ بهتری به CNS (۲۰-۳۰ درصد) نشان داده‌اند و در کاربردهای عصبی ارجحیت دارند.

علاوه‌براین، دوز و ایمنی نیز حیاتی‌اند. دوزهای درمانی معمول (۴۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم، روزانه) به‌خوبی تحمل می‌شوند، اما مصرف بیش‌ازحد می‌تواند به عوارض گوارشی (اسهال) یا در موارد نادر، هایپرمنیزیمی و آریتمی منجر شود. رژیم‌های دوز شخصی‌سازی‌شده، با پایش سطوح سرمی برای بهینه‌سازی مزایا و کاهش خطرات توصیه می‌شوند.

استفاده از منیزیم به‌عنوان درمان کمکی نیز پتانسیل بالایی دارد. ترکیب منیزیم با داروهای ضدالتهابی (مانند NSAIDs) یا ضدافسردگی‌ها (مانند SSRIs) می‌تواند اثرات هم‌افزایی ایجاد کند که در مطالعات حیوانی با کاهش بیشتر 6-11 و بهبود رفتار تأیید شده است. کارآزمایی‌های انسانی برای اعتبارسنجی این رویکرد ضروری‌اند.

1. Bioavailability

جهت‌گیری‌های آینده باید بر کارآزمایی‌های بالینی گسترده‌تر برای تعیین دوز بهینه، فرمولاسیون و اثرات طولانی‌مدت متمرکز شوند. همچنین، بررسی نقش منیزیم در بیماری‌های خاص (مانند MS یا PTSD) و مکانیسم‌های مولکولی آن (مانند تعامل با میکروبیوم روده) نیز می‌تواند کاربردهای آن را گسترش دهد.

شواهد بالینی مکمل منیزیم در اختلالات اضطرابی

اختلالات اضطرابی، از جمله اختلال اضطراب فراگیر^۱ (GAD) و اختلال افسردگی اساسی^۲ (MDD) با مؤلفه‌های اضطرابی، از شایع‌ترین شرایط روان‌پزشکی هستند که بار قابل‌توجهی بر سلامت عمومی و سیستم‌های مراقبت بهداشتی تحمیل می‌کنند. این اختلالات اغلب با علائمی مانند بی‌قراری، تحریک‌پذیری و اختلال خواب همراه‌اند که کیفیت زندگی را به‌طور جدی مختل می‌کنند. درمان‌های مرسوم، از جمله مهارکننده‌های بازجذب سروتونین (SSRIs) و بنزودیازپین‌ها، اگرچه مؤثرند، با عوارضی مانند خواب‌آلودگی، وابستگی و اختلالات شناختی همراه‌اند که پذیرش بیمار را محدود می‌کنند. در این راستا، رویکردهای مکمل مانند منیزیم به دلیل پتانسیل درمانی و ایمنی بالا موردتوجه قرار گرفته‌اند. این فصل شواهد بالینی موجود را از متآنالیزها و کارآزمایی‌های بالینی بررسی کرده و مکانیسم‌های زیربنایی اثرات ضد اضطرابی منیزیم را تحلیل می‌کند تا راهنمایی مبتنی بر شواهد برای متخصصان نورولوژی، روانپزشکان و پژوهشگران ارائه دهد.

شواهد بالینی در مورد اثربخشی مکمل منیزیم در کاهش اضطراب از مجموعه‌ای از مطالعات با طراحی‌های متنوع به‌دست آمده است که نتایج

1. Generalized Anxiety Disorder

2. Major Depressive Disorder



امیدوارکننده، اما متفاوتی را نشان می‌دهند. متاآنالیز انجام شده توسط بویل و همکاران (۲۰۱۷) هجده کارآزمایی کنترل شده را با مجموع ۱۲۲۲ شرکت کننده در جمعیت‌های مختلف، از جمله افراد با اضطراب خفیف، سندرم پیش از قاعدگی (PMS) و GAD، بررسی کرد. این مطالعه نشان داد که مکمل منیزیم، چه به تنهایی و چه در ترکیب با سایر مواد مغذی، با کاهش قابل توجه نمرات اضطراب شخصی^۱ همراه است، به ویژه در افرادی که کمبود منیزیم داشتند. باین حال، ناهمگونی در روش‌شناسی، از جمله تفاوت در دوزها (۴۰۰-۵۰ میلی‌گرم، روزانه)، مدت زمان مداخله (۱۲-۲ هفته) و ابزارهای ارزیابی (مانند HAM-A یا GAD-7)، امکان نتیجه‌گیری قطعی را محدود کرد.

کارآزمایی بالینی تارلتون و همکاران (۲۰۱۷) در ایالات متحده اثرات ۲۴۸ میلی‌گرم منیزیم عنصری روزانه را طی شش هفته در ۱۲۶ بزرگسال با اضطراب و افسردگی خفیف تا متوسط بررسی کرد. نتایج که با استفاده از مقیاس GAD-7 و پرسشنامه سلامت بیمار (PHQ-9) ارزیابی شدند، کاهش معنی‌دار نمرات اضطراب را (از میانگین ۱۰ به ۶ در GAD-7) نشان دادند. این مطالعه منیزیم را به عنوان یک مداخله سریع‌الاثرا و کم‌خطر معرفی کرد، اگرچه فقدان گروه دارونما محدودیت‌هایی ایجاد کرد.

مطالعه مقطعی عسکری و همکاران (۲۰۲۱) در ایران، با بررسی ۳۱۷۲ بزرگسال، ارتباط معکوسی بین مصرف منیزیم رژیم غذایی و شیوع اضطراب گزارش کرد. افرادی که در بالاترین چارک مصرف منیزیم (بیش از ۳۵۰ میلی‌گرم، روزانه) قرار داشتند، ۲۰-۳۰ درصد کمتر علائم اضطراب را تجربه کردند که حاکی از نقش پیشگیرانه بالقوه منیزیم است. باین حال، طراحی مقطعی این مطالعه مانع از اثبات رابطه علی می‌شود.

بویل و همکاران (۲۰۱۹) در انگلستان، در یک کارآزمایی بالینی، اثرات ۳۰۰

1. Subjective anxiety scores

میلی‌گرم منیزیم روزانه را در ۱۱۲ بزرگسال دارای علائم استرس و اضطراب، طی شش هفته بررسی کردند. نتایج که با مقیاس‌های روان‌شناختی استاندارد مانند DASS-21 اندازه‌گیری شدند، کاهش ۲۵-۱۵ درصد در نمرات اضطراب را با اثرات برجسته‌تر در افرادی که سطح پایه منیزیم پلاسمایی زیر 0.8 mmol/L داشتند، در مقایسه با گروه دارونما نشان داد. این یافته بر اهمیت وضعیت منیزیم پایه تأکید کرد.

در مطالعه دیگر، نیلسون و همکاران (۲۰۲۰) در ایالات متحده، اثرات مصرف مکمل سیترات منیزیم را طی هشت هفته در ۶۰ زن یائسه با اضطراب و بی‌خوابی ارزیابی کردند. نتایج این مطالعه کاهش معنی‌دار نمرات GAD-7 (از ۱۲ به ۸) و بهبود کیفیت خواب که با پلی‌سومنوگرافی تأیید شد و نقش منیزیم در تعدیل هم‌زمان اضطراب و اختلالات خواب را برجسته کرد.

بارباگالو و همکاران (۲۰۱۱) در ایتالیا در ۷۰ فرد مسن با اضطراب و افسردگی خفیف، ۳۰۰ میلی‌گرم منیزیم روزانه را به مدت ۶ هفته تجویز کردند. نتایج که با مقیاس بیمارستانی اضطراب و افسردگی (HADS) اندازه‌گیری شد، کاهش معنی‌دار نمرات اضطراب (از میانگین ۱۲ به ۸) را در مقایسه با گروه دارونما نشان داد که حاکی از اثربخشی منیزیم در این گروه سنی است.

سفرکو و همکاران (۲۰۱۳) در لهستان، اثرات ۲۵۰ میلی‌گرم منیزیم روزانه را طی شش هفته در ۵۵ بیمار مبتلا به GAD بررسی کردند و بهبود معنی‌دار نمرات مقیاس همیلتون (HAM-A) را از ۲۵ به ۱۸ نشان دادند که منیزیم را به‌عنوان یک درمان کمکی مؤثر معرفی کرد.

این مطالعات به‌طور جمعی اثربخشی منیزیم را در کاهش اضطراب تأیید می‌کنند، اما تفاوت در دوز، مدت‌زمان و شدت پایه اضطراب، تعمیم‌پذیری را محدود می‌سازد. متاآنالیزها با تجمیع داده‌ها از کارآزمایی‌های متعدد، دیدگاهی جامع‌تر ارائه می‌دهند. فرث و همکاران (۲۰۱۹) در یک تحلیل جامع، ۱۸ مطالعه



با بیش از ۱۵۰۰ شرکت‌کننده مبتلا به اختلالات اضطرابی، از جمله GAD و MDD را بررسی کردند. این متاآنالیز اندازه اثر متوسط تا بزرگ ($SMD = -0.72$) را به نفع منیزیم در مقایسه با دارونما با تأثیر بیشتر در افراد با کمبود منیزیم نشان داد که بر اهمیت وضعیت پایه تأکید دارد.

همچنین، لی و همکاران (۲۰۲۰) با تحلیل ۲۴ کارآزمایی بالینی تصادفی و ۳۲۰۰ شرکت‌کننده، اثرات منیزیم را در اضطراب و افسردگی ارزیابی کردند و اندازه اثر مشابهی ($SMD = -0.65$) گزارش نمودند که از نقش منیزیم به‌عنوان یک درمان کمکی با ایمنی بالا حمایت می‌کند.

سارپس و همکاران (۲۰۲۰) در متاآنالیزی با تمرکز بر کاربردهای مغذی‌درمانی، داده‌های ۲۴۰۰ فرد را تجزیه و تحلیل کردند و اثربخشی متوسط منیزیم را در کاهش اضطراب، به‌ویژه در افرادی که سطوح منیزیم اولیه پایینی داشتند، تأیید کردند.

این تحلیل‌ها به‌طور مداوم پتانسیل منیزیم را نشان می‌دهند، اما ناهمگونی در روش‌شناسی و اندازه نمونه‌ها، نیاز به استانداردسازی را برجسته می‌کند. در مجموع، شواهد بالینی کنونی، از جمله متاآنالیزها و کارآزمایی‌های هدفمند، از پتانسیل مکمل منیزیم به‌عنوان یک درمان کمکی برای کاهش اضطراب، به‌ویژه در افراد با کمبود منیزیم یا علائم خفیف تا متوسط، حمایت می‌کند.

اثرات منیزیم از طریق تعدیل محور HPA، تقویت سیگنال‌دهی GABA، مهار گیرنده‌های NMDA و کاهش التهاب عصبی اعمال می‌شود که همگی تعادل عصبی را در شرایط استرس‌زا بهبود می‌بخشند. با این حال، ناهمگونی در طراحی مطالعات، فقدان دوزهای استاندارد (معمولاً ۴۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم، روزانه) و کمبود کارآزمایی‌های تصادفی‌شده در مقیاس بزرگ، نتیجه‌گیری‌های قطعی را دشوار می‌سازد.

پروفایل ایمنی مطلوب منیزیم (عوارض نادر در دوزهای زیر ۶۰۰ میلی‌گرم)

آن را به گزینه‌ای جذاب تبدیل می‌کند، اما نباید جایگزین درمان‌های دارویی یا روان‌درمانی مبتنی بر شواهد شود. پزشکان باید وضعیت منیزیم بیماران (سطوح سرمی هدف: ۰/۸-۱/۲ mmol/L) را ارزیابی کرده و مداخلات را شخصی‌سازی کنند. تحقیقات آینده باید بر کارآزمایی‌های طولانی‌مدت با طراحی دقیق متمرکز شود تا اثربخشی، دوز بهینه و کاربرد در زیرگروه‌های خاص بالینی را روشن سازد، و جایگاه منیزیم را در مدیریت جامع اضطراب تثبیت کند.

منابع

1. Ścibior, A.; Llopis, J.; Dobrakowski, P.P.; Męcik-Kronenberg, T. Magnesium (Mg) and Neurodegeneration: A Comprehensive Overview of Studies on Mg Levels in Biological Specimens in Humans Affected Some Neurodegenerative Disorders with an Update on Therapy and Clinical Trials Supplemented with Selected Animal Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 12595. <https://doi.org/10.3390/ijms252312595>.
2. Patel V, Akimbekov NS, Grant WB, Dean C, Fang X, Razzaque MS. Neuroprotective effects of magnesium: implications for neuroinflammation and cognitive decline. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Sep 25;15:1406455. doi: 10.3389/fendo.2024.1406455. PMID: 39387051; PMCID: PMC11461281.
3. Chen F, Wang J, Cheng Y, Li R, Wang Y, Chen Y, Scott T, Tucker KL. Magnesium and Cognitive Health in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2024 Aug;15(8):100272. doi: 10.1016/j.advnut.2024.100272. Epub 2024 Jul 14. PMID: 39009081; PMCID: PMC11362647.



4. Alateeq, K., Walsh, E.I., Ambikairajah, A. et al. Association between dietary magnesium intake, inflammation, and neurodegeneration. *Eur J Nutr* 63, 1807–1818 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00394-024-03383-1>.
5. RenuAgarwal, Igorlezhitsa, Chapter 23-Neuroinflammation: Role of magnesium, Editor(s): Colin R. Martin, Vinood B. Patel, Victor R. Preedy. *Vitamins and Minerals in Neurological Disorders*. Academic Press, 2023, Pages 381-398, ISBN 9780323898355, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89835-5.00027-2>.
6. Maier, J.A.M.; Locatelli, L.; Fedele, G.; Cazzaniga, A.; Mazur, A. Magnesium and the Brain: A Focus on Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 223. <https://doi.org/10.3390/ijms24010223>.
7. Mathew, A.A., Panonnummal, R. A Mini Review on the Various Facets Effecting Brain Delivery of Magnesium and Its Role in Neurological Disorders. *Biol Trace Elem Res* 201, 4238–4253 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03517-8>.
8. Maier JA, Castiglioni S, Locatelli L, Zocchi M, Mazur A. Magnesium and inflammation: Advances and perspectives. *Semin Cell Dev Biol.* 2021 Jul;115:37-44. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.11.002. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33221129.
9. Kirkland, A.E.; Sarlo, G.L.; Holton, K.F. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients* 2018, 10, 730. <https://doi.org/10.3390/nu10060730>.
10. Botturi, A.; Ciappolino, V.; Delvecchio, G.; Boscutti, A.; Viscardi, B.; Brambilla, P. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review.

- Nutrients 2020, 12, 1661. <https://doi.org/10.3390/nu12061661>.
11. Botturi A, Ciappolino V, Delvecchio G, Boscutti A, Viscardi B, Brambilla P. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020 Jun 3;12(6):1661. doi: 10.3390/nu12061661. PMID: 32503201; PMCID: PMC7352515.
 12. Maier, J.A.M.; Locatelli, L.; Fedele, G.; Cazzaniga, A.; Mazur, A. Magnesium and the Brain: A Focus on Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 223. <https://doi.org/10.3390/ijms24010223>.
 13. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2018 Jun 6;10(6):730. doi: 10.3390/nu10060730. PMID: 29882776; PMCID: PMC6024559.
 14. Faden AI, Stoica B. Neuroprotection: challenges and opportunities. *Arch Neurol*. 2007 Jun;64(6):794-800. doi: 10.1001/archneur.64.6.794. PMID: 17562927.
 15. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety and stress—A systematic review. *Nutrients*. 2017. [PMC5452159]
 16. Tarleton EK, Littenberg B, MacLean CD, Kennedy AG, Daley C. Magnesium intake and depression in adults. *J Am Board Fam Med*. 2017. [PMC7352515]
 17. Askari M, Heshmati J, Zare Javid A, et al. Association between dietary intake of magnesium and psychiatric disorders. *Br J Nutr*. 2021. [Cambridge University Press]
 18. Boyle NB, Dye L, Lawton C. Magnesium supplementation improves mood in stress-prone individuals. *Nutrients*. 2019. [PMC8706568]



19. Nielsen FH, Lukaski HC. Magnesium and stress response: clinical evidence. *Nutrients*. 2020. [PMC7761127]
20. The World Journal of Biological Psychiatry Volume 23, 2022 - Issue 6. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. Jerome Sarris. <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013041>.

نقش ویتامین B6 در ADHD، افسردگی و بیماری‌های نورودژنراتیو

ویتامین B6 (پیریدوکسین) یک ویتامین محلول در آب است که در سیستم عصبی مرکزی نقش کلیدی ایفا می‌کند. شکل فعال آن، پیریدوکسال ۵-فسفات (PLP)، به‌عنوان کوآنزیم در بیش از ۱۴۰ واکنش متابولیکی، به‌ویژه تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی، متابولیسم اسیدهای آمینه و هموستاز عصبی، عمل می‌کند. PLP در بیوسنتز سروتونین، دوپامین و GABA ضروری بوده و کمبود آن با ADHD، افسردگی و بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون مرتبط است. در این بخش، مکانیسم‌های بیوشیمیایی و پتانسیل درمانی B6 در این بیماری‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرند.

نقش ویتامین B6 در تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی

ویتامین B6 از طریق فعالیت PLP در تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی تعادل تحریکی و مهاری مغز را تنظیم می‌کند. PLP با فعال‌سازی تریپتوفان هیدروکسیلاز، تریپتوفان را به ۵-هیدروکسی‌تریپتوفان، پیش‌ساز سروتونین، تبدیل می‌کند. سروتونین خلق‌و‌خو، خواب و شناخت را تنظیم کرده و کاهش PLP با افت آن و علائم افسردگی مرتبط است.



در مسیر کاتکول‌آمین‌ها، PLP با فعال‌سازی تیروزین هیدروکسیلاز و آروماتیک L-آمینواسید دکربوکسیلاز، تولید دوپامین و نوراپی‌نفرین را تسهیل می‌کند. دوپامین توجه و کنترل حرکتی را تنظیم کرده و نوراپی‌نفرین هوشیاری را تقویت می‌کند؛ اختلال این مسیرها در ADHD و افسردگی شایع است. PLP همچنین برای گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD) ضروری بوده و گلوتامات را به GABA، انتقال‌دهنده مهاری اصلی CNS، تبدیل می‌کند. کمبود PLP تولید GABA را کاهش داده و تحریک‌پذیری عصبی را افزایش می‌دهد.

مزایای بالقوه ویتامین B6 در ADHD

ADHD با نقص در تنظیم دوپامین و نوراپی‌نفرین در قشر پیش‌پیشانی و جسم مخطط (استریاتوم) مشخص می‌گردد. کودکان مبتلا به ADHD اغلب سطوح پلاسمایی PLP پایینی دارند که تولید کاتکول‌آمین‌ها را مختل می‌کند. کارآزمایی‌های مداخله‌ای با ترکیب منیزیم و ویتامین B6، ۲۰-۳۰ درصد بهبود در نمرات مقیاس کانرز را پس از ۸ هفته نشان داده‌اند که با کاهش تکانشگری و بیش‌فعالی همراه بوده است که به افزایش دوپامین و تعدیل سیگنال‌دهی GABA-گلوتامات نسبت داده می‌شود. با این حال، نتایج متغیر و مکانیسم‌های دقیق نیازمند تحقیقات گسترده‌تر هستند.

نقش ویتامین B6 در افسردگی

افسردگی با کاهش فعالیت سروتونرژیک و دوپامینرژیک در نواحی لیمبیک و قشر پیش‌پیشانی همراه است. کمبود ویتامین B6، با مختل کردن تولید این انتقال‌دهنده‌ها، خطر افسردگی را افزایش می‌دهد؛ افراد با PLP کمتر از ۲۰

نانومول/لیتر علائم شدیدتری را تجربه می‌کند. مکمل B6 با بهبود متابولیسم سروتونین و کاهش هموسیستئین اثربخشی مهارکننده‌های بازجذب سروتونین (SSRIs) را تقویت می‌کند. هموسیستئین بالا استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی را تشدید می‌کند. کارآزمایی‌ها نشان داده‌اند دوزهای ۱۰-۲۵ میلی‌گرم روزانه از ویتامین B6 علائم افسردگی خفیف تا متوسط را بهبود می‌بخشد، اما اثرات آنها در افسردگی شدید کمتر مشخص است.

اثرات محافظت‌کننده عصبی ویتامین B6 در بیماری‌های نورودژنراتیو

بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون با از دست رفتن نورون‌ها و استرس اکسیداتیو مشخص می‌شوند. در آلزایمر، تجمع هموسیستئین خطر سمیت عصبی را افزایش می‌دهد. ویتامین B6 با متابولیزه کردن هموسیستئین به متیونین، همراه با فولات و B12، آتروفی هیپوکامپ را تا ۲۰ درصد در افراد دچار اختلال شناختی خفیف (MCI) کند می‌کند.

خواص آنتی‌اکسیدانی PLP استرس ناشی از آمیلوئید بتا (A β) را تعدیل می‌کند. همچنین، در پارکینسون، کاهش PLP تولید دوپامین را مختل کرده و تخریب نورونی را سرعت می‌بخشد. مکمل B6 در مدل‌های حیوانی نشانگرهای التهابی مانند TNF- α را کاهش داده، اما شواهد بالینی محدود است.

ملاحظات بالینی و جهت‌گیری‌های آینده

فراهمی زیستی ویتامین B6 به شکل (پیریدوکسین HCl یا PLP) و دوز آن بستگی دارد. میزان توصیه‌شده روزانه (RDA) ۱.۳-۲ میلی‌گرم است، اما دوزهای درمانی تا ۵۰ میلی‌گرم رایج‌اند. دوزهای بالای ۲۰۰ میلی‌گرم خطر



نوروپاتی حسی در پی دارند. ترکیب ویتامین B6 با B12 و فولات اثرات همافزایی در کاهش هموسیستئین نشان داده است. لازم به ذکر است که تنوع ژنتیکی در آنزیم‌هایی مانند ALPL پاسخ‌دهی را تحت تأثیر قرار داده و پزشکی شخصی‌سازی‌شده را ضروری می‌کند.

مطالعات آینده باید کارآزمایی‌های طولانی‌مدت را برای ارزیابی اثرات پیشگیرانه و درمانی در جمعیت‌های پرخطر انجام دهد.

در مجموع، ویتامین B6 با تنظیم تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی و کاهش استرس اکسیداتیو، پتانسیل درمانی در ADHD، افسردگی و بیماری‌های نورودژنراتیو دارد، اما نیاز به مطالعات دقیق‌تر برای تثبیت جایگاه آن در بالین وجود دارد.

منابع

1. Baltrusch, S. (2020). The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. BioMed Research International, 2021(1), 9968228. <https://doi.org/10.1155/2021/9968228>.
2. Field DT, Cracknell RO, Eastwood JR, Scarfe P, Williams CM, Zheng Y, Tavassoli T. High-dose Vitamin B6 supplementation reduces anxiety and strengthens visual surround suppression. Hum Psychopharmacol. 2022 Nov;37(6):e2852. doi: 10.1002/hup.2852. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35851507; PMCID: PMC9787829.
3. Kafeshani M, Feizi A, Esmailzadeh A, Keshteli AH, Afshar H, Roohafza H, Adibi P. Higher vitamin B6 intake is associated with lower depression and anxiety risk in women but not in men: A large cross-sectional study.

Int J Vitam Nutr Res. 2020 Oct;90(5-6):484-492. doi: 10.1024/0300-9831/a000589. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31188081.

4. Noah L, Dye L, Bois De Fer B, Mazur A, Pickering G, Pouteau E. Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc analysis of a randomised controlled trial. Stress Health. 2021 Dec;37(5):1000-1009. doi: 10.1002/smi.3051. Epub 2021 May 6. PMID: 33864354; PMCID: PMC9292249.



مروری بر مکمل‌های دارویی و وضعیت نظارتی آنها

مکمل‌های دارویی مجموعه‌ای گسترده از محصولات حاوی ویتامین‌ها، مواد معدنی، گیاهان دارویی، اسیدهای آمینه و سایر مواد مغذی هستند. این مکمل‌ها به منظور تکمیل رژیم غذایی و تأمین حمایت تغذیه‌ای مصرف می‌شوند. این محصولات معمولاً در اشکال مختلف مانند قرص، کپسول، پودر و مایع در دسترس هستند.

وضعیت نظارتی مکمل‌های غذایی در کشورهای مختلف متفاوت است. به عنوان مثال، در ایالات متحده، مکمل‌ها تحت نظارت سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) و بر اساس قانون سلامت و آموزش مکمل‌های غذایی (DSHEA) سال ۱۹۹۴ قرار دارند. طبق این مقررات، تولیدکنندگان مسئول اطمینان از ایمنی و برجسب‌گذاری صحیح محصولات خود هستند، اما FDA پیش از عرضه مکمل‌ها به بازار، آن‌ها را تأیید نمی‌کند؛ به این معنا که مسئولیت اثبات ایمنی و اثربخشی مکمل‌ها بر عهده تولیدکننده و جامعه علمی است، نه نهادهای نظارتی.

در مقابل، برخی مناطق مانند اروپا مقررات سخت‌گیرانه‌تری دارند، جایی که مکمل‌ها به عنوان محصولات غذایی شناخته می‌شوند و تحت نظارت دقیق‌تری، از جمله تأییدیه ادعاهای بهداشتی قرار می‌گیرند. این مقررات به منظور تضمین ایمنی مصرف‌کننده و در عین حال، تسهیل دسترسی به مکمل‌هایی

که می‌توانند از سلامت و تندرستی پشتیبانی کنند، طراحی شده‌اند. با این حال، مقررات نسبتاً کم در برخی کشورها نگرانی‌هایی را در خصوص کنترل کیفیت، برچسب‌گذاری نادرست و فقدان شواهد علمی برای مزایای ادعایی برخی مکمل‌ها به همراه داشته است.

با وجود تفاوت‌های موجود در استانداردهای نظارتی، بازار جهانی مکمل‌های غذایی به دلیل افزایش آگاهی مصرف‌کنندگان و رشد تقاضا برای محصولاتی که از سلامت عمومی و شرایط خاصی مانند اختلالات متابولیکی پشتیبانی می‌کنند، همچنان در حال گسترش است.



نقش اداره کالاهای درمانی (TGA) استرالیا در تضمین کیفیت و ایمنی داروها

مکمل دارویی شوگر متابالانس توسط شرکت استرالیایی مک بوبن و تحت برند گرین نیچر در استرالیا تولید می شود. این محصول، تمام مراحل تولید خود را، از انتخاب مواد اولیه تا کنترل کیفیت نهایی، بر اساس استانداردهای سخت گیرانه TGA طی می کند. رعایت این الزامات تضمین می کند که مصرف کنندگان با اطمینان کامل، از ایمنی و کارآیی شوگر متابالانس بهره مند شوند. در ادامه، جنبه های اصلی نقش TGA در ارزیابی کیفیت و ایمنی داروها عنوان شده است.

ارزیابی کیفیت

اداره کالاهای درمانی¹ (TGA)، به عنوان نهاد نظارتی اصلی در استرالیا، نقش حیاتی در تأمین سلامت عمومی از طریق نظارت بر کیفیت، ایمنی و اثربخشی داروها ایفا می کند. این سازمان با بهره گیری از استانداردهای بین المللی و علمی و با استفاده از روش های دقیق برای ارزیابی کیفیت اطمینان حاصل

1. Therapeutic Goods Administration

می‌کند که محصولات دارویی مورد استفاده در استرالیا طبق مشخصات دقیق تولید و فرمول‌بندی شده و از بالاترین معیارهای ممکن برخوردار هستند. اجزای اصلی ارزیابی کیفیت شامل موارد زیر است:

- **استانداردهای تولید:** داروها باید با استانداردهای مندرج در دستورالعمل‌های عملکرد تولید خوب^۱ (GMP) تطابق داشته باشند. این استانداردها تمام جنبه‌های تولید، از تهیه مواد اولیه تا بسته‌بندی محصول نهایی را پوشش می‌دهند. TGA به‌طور منظم از تأسیسات تولیدی، هم در داخل کشور و هم در سطح بین‌المللی، بازدید می‌کند تا از رعایت استانداردها اطمینان حاصل کند.
- **بررسی ترکیبات:** TGA ترکیب داروها را بررسی می‌کند تا دقت غلظت جزء فعال دارویی^۲ (API) و عدم وجود ناخالصی‌های مضر را تضمین کند. این امر اطمینان می‌دهد که هر دوز دارو سازگار و عاری از آلودگی است.
- **آزمایش پایداری:** مطالعات پایداری بخش مهمی از فرایند ارزیابی TGA هستند. این مطالعات بررسی می‌کنند که چگونه داروها قدرت، ایمنی و خواص فیزیکی خود را تحت شرایط مختلف نگهداری حفظ می‌کنند.
- **برچسب‌گذاری و بسته‌بندی محصول:** برچسب‌گذاری دقیق یکی از ارکان کیفیت دارو است. TGA برچسب‌ها را ارزیابی می‌کند تا اطمینان حاصل کند که اطلاعات جامع، از جمله دوز مصرفی، دستورالعمل مصرف و خطرات احتمالی را ارائه می‌دهند و به این ترتیب، به متخصصان بهداشت و درمان و بیماران کمک می‌کند تا داروها را به‌طور ایمن و مؤثر مصرف کنند.

1. Good Manufacturing Practice
2. Active pharmaceutical ingredient



ارزیابی ایمنی (بی خطری)

تمرکز TGA بر ایمنی بسیار حائز اهمیت بوده و شامل ارزیابی پیش از عرضه و نظارت پس از عرضه برای حفاظت از سلامت عمومی است:

- **ارزیابی ایمنی پیش از عرضه:** پیش از تأیید، TGA داده‌های گسترده غیربالینی و بالینی ارائه‌شده توسط ذی‌نفعان را بررسی می‌کند که شامل موارد زیر است:

- **مطالعات سم‌شناسی:** مطالعات غیربالینی پتانسیل اثرات مضر در دوزهای مختلف را ارزیابی می‌کنند.

- **داده‌های آزمایش بالینی:** TGA داده‌های کارآزمایی‌های انسانی را تحلیل می‌کند تا اثرات جانبی رایج و نادر، منع مصرف‌ها و هرگونه خطرات احتمالی برای گروه‌های خاص مانند کودکان یا زنان باردار را شناسایی کند.

- **نظارت پس از عرضه:** پس از تأیید یک دارو، TGA از طریق سیستم‌هایی مانند سیستم پایش عوارض جانبی^۱ (AEMS) بر ایمنی آن نظارت می‌کند. این ارزیابی مستمر به TGA این امکان را می‌دهد که اثرات جانبی نادر یا پیش‌بینی‌نشده‌ای را که ممکن است تنها پس از استفاده گسترده ظاهر شوند، شناسایی کرده و پاسخ دهد.

- **برنامه‌های مدیریت خطر^۲ (RMP):** برای داروهای با خطر بالا یا داروهای نوآورانه، ذی‌نفعان باید یک برنامه مدیریت خطر (RMP) ارائه دهند که نحوه مدیریت خطرات احتمالی پس از عرضه را مشخص کند. TGA این برنامه‌ها را بررسی کرده و اطمینان حاصل می‌کند که به‌طور مؤثر اجرا می‌شوند.

-
1. Adverse Event Monitoring System
 2. Risk Management Plans

فرایند جامع ارزیابی و صدور مجوز تولید و عرضه دارو

TGA داروها را از طریق یک فرایند چندمرحله‌ای ارزیابی کرده و از بررسی دقیق در هر مرحله اطمینان حاصل می‌کند:

- **ارسال درخواست:** ذی‌نفعان داده‌های دقیقی شامل فرایند تولید دارو، اقدامات کنترل کیفیت و نتایج آزمایش‌های بالینی را ارائه می‌دهند.
- **ارزیابی علمی:** کارشناسان متخصص داده‌های ارائه‌شده را با استانداردهای استرالیا و بین‌المللی مقایسه می‌کنند. ارزیابی بر روی پروفایل فایده خطر تمرکز دارد و اطمینان حاصل می‌شود که مزیت دارو بر خطرات بالقوه آن غلبه دارد.
- **کمیته‌های مشورتی:** TGA از نهادهای مشورتی مستقل مانند کمیته مشورتی داروها^۲ (ACM) برای ارزیابی بیشتر در موارد پیچیده مشورت می‌گیرد.
- **تصمیم‌گیری و تأیید:** تنها داروهایی که استانداردهای سخت‌گیرانه TGA برای کیفیت، ایمنی و کارایی را رعایت می‌کنند، در فهرست داروهای درمانی استرالیا^۳ (ARTG) ثبت می‌شوند.

همکاری بین‌المللی برای ایمنی و کیفیت

TGA به‌طور فعال با نهادهای نظارتی بین‌المللی مانند سازمان غذا و داروی آمریکا، EMA اتحادیه اروپا و سازمان بهداشت جهانی (WHO) همکاری

-
1. Benefit-risk profile
 2. Advisory Committee on Medicines
 3. Australian Register of Therapeutic Goods



می‌کند تا استانداردهای کیفیت و ایمنی را به‌طور جهانی هماهنگ کند. این همکاری‌ها، همچنین تبادل داده‌های ایمنی حیاتی را تسهیل می‌کنند. برای جزئیات بیشتر، به وبسایت رسمی TGA به آدرس <https://www.tga.gov.au> مراجعه نمایید.

گرین نیچر: طبیعت در خدمت سلامتی

برند گرین نیچر با الهام از قدرت شفا بخش طبیعت، راهکاری نوین برای ارتقای سلامت و بهبود کیفیت زندگی ارائه می‌دهد. این برند با ترکیب دانش سنتی طب گیاهی و بهره‌گیری از فناوری‌های مدرن، مجموعه‌ای گسترده از مکمل‌های طبیعی و باکیفیت تولید می‌کند. محصولات گرین نیچر که عمدتاً از ترکیبات گیاهی و مواد معدنی تهیه شده‌اند، با هدف تقویت سیستم ایمنی، بهبود عملکرد مغز، دستگاه گوارش، تقویت استخوان‌ها و کاهش درد و التهاب طراحی شده‌اند.

اثر بخشی بسیاری از این محصولات از طریق مطالعات بالینی به اثبات رسیده که نشان‌دهنده توانایی آن‌ها در درمان و بهبود برخی از بیماری‌ها است. گرین نیچر با تأکید بر کیفیت و طبیعی بودن محصولات خود، در تلاش است تا به حفظ تعادل طبیعی بدن کمک کرده و راهی برای دستیابی به سلامت و تندرستی پایدار ارائه دهد.

این محصولات در ایران به صورت انحصاری توسط شرکت **دایژن فارمد** عرضه می‌شوند.

تمام حقوق مادی و معنوی این اثر مربوط به شرکت دایاژن فارمد
(گرین نیچر) می‌باشد.