مروری سیستماتیک بر کاربرد گیاه *Ginkgo biloba* در درمان اوتیسم

المیرا حسن‌زاده[1]، رضا حاجی‌آقایی[2]، شاهین آخوندزاده[3]*

۱- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات روانپزشکی، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
۲- استادیار، گروه فارماکوگنوزی و داروسازی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، کرج
۳- استاد گروه روانپزشکی، مرکز تحقیقات روانپزشکی، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
*آدرس مکاتبه: تهران، مرکز تحقیقات روانپزشکی، بیمارستان روزبه، کارگر جنوبی، کدپستی: ۱۳۳۳۷
تلفن: ٦٦٤١٨٤٦٦، نمابر: ٥٥٤١٩١١٣
پست الکترونیک: s.akhond@neda.net

تاریخ دریافت: ۹۰/۲/٤ **تاریخ تصویب:** ۹۰/۱۲/۱۲

چکیده

اختلال اوتیسم از جمله اختلالات دوران کودکی است که علیرغم شیوع پایین (۸ در ده هزار کودک) به دلیل ایجاد اختلال شدید در حوزه‌های مختلف رشدی کودک شامل رفتار، زبان، علایق و تعاملات اجتماعی مورد توجه می‌باشد. اوتیسم از جمله اختلالات فراگیر رشد است که در آنها رشد مهارت‌های اجتماعی، زبان، ارتباط و ذخایر رفتاری با تأخیر و به صورت انحرافی صورت می‌گیرد. درمان‌های دارویی مکمل علاوه بر داروهای آنتی‌سایکوتیک در درمان اوتیسم استفاده می‌شود. جینکو بیلوبا گیاهی است با پیشینه‌ای کهن در استفاده در اختلالات مغز و اعصاب. در این مقاله ما مروری بر مطالعات انجام شده با جینکو بیلوبا در درمان اوتیسم را بررسی می‌نماییم.

گل‌واژگان: اوتیسم، جینکو بیلوبا، کودکان

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]

مقدمه

اختلالات طیف اوتیسم، اختلالات تکامل عصبی هستند که با اختلال در سه حوزه مهم: تعامل اجتماعی، برقراری ارتباط و رفتار مشخص می‌شوند.

این اختلالات در DSM-IV-TR در گروه PDD (اختلالات فراگیر رشد) طبقه‌بندی شده‌اند؛ که خود شامل موارد زیر است:

۱. اختلالات اوتیستیک **۲.** سندروم رت **۳.** اختلال کودکی فروپاشنده (Childhood Disintegrative Disorder) **٤.** اختلال آسپرگر **۵.** اختلال فراگیر رشدی که قابل تعریف به طرق دیگر نمی‌باشد [۱].

بحث مطالعه پیش رو در مورد اختلالات اوتیستیک می‌باشد.

از نظر تاریخچه اولین بار کانر این اختلال را با معرفی ۱۱ کودک تعریف کرد که این بیماران از ابتدای زندگی قادر به ارتباط با مردم از طریق شیوه‌های معمول نبودند و واکنش‌های غیرمعمول از قبیل رفتارهای قالبی به محیط نشان می‌دادند و در کلام نیز مشکلاتی مانند به کار بردن معکوس ضمیر و اکولالی داشتند. کانر علی‌رغم اینکه معتقد بود که اختلال اوتیسم و اسکیزوفرنی ارتباطی با یکدیگر ندارند، ولی به کار بردن واژه اوتیسم جهت این اختلال که اولین بار توسط بلولر برای توصیف وضعیت بیماران اسکیزوفرنیک به کار برده شده بود، باعث شد که ارتباط این دو اختلال در اذهان ایجاد شود [۲،۳].

در سال ۱۹۷۸ راتر تعریف مجددی ارایه کرد که شامل علایم ذیل است:

۱. تأخیر اجتماعی که ناشی از عقب‌ماندگی ذهنی نباشد.
۲. مشکل ارتباطی که ناشی از عقب ماندگی ذهنی نباشد.
۳. رفتارهای غیرمعمول شامل حرکات قالبی و تکراری و اطوار
٤. شروع پیش از ۳۰ ماهگی

اولین بار در DSM-III اصطلاح PDD در کلاس دسته‌بندی قرار گرفت و پیش از آن اختلال اوتیستیک جزو طیف اختلالات اسکیزوفرنیک و اختلال اسکیزوفرنی با شروع بسیار زودرس در تظر گرفته می‌شد [۲].

اوتیسم در حال حاضر به عنوان یک سندرم ناهمگن شناخته می‌شود که به گروهی از اختلالات تکاملی عصبی تعلق دارد و به عنوان PDD طبقه‌بندی می‌شود. در ابتدا تشخیص بر پایه معیارهای بالینی که دامنه‌ای از علایم رفتاری را در برمی‌گرفت، قرار داشت. این علایم رفتاری شامل کاهش قابل توجه روابط اجتماعی همراه با علایم استروتایپی و محدودیت رفتارها و علایق بدون وجود مارکر غیرطبیعی بیولوژیک می‌شد. از زمانی‌که بررسی‌ها ثابت کردند که اوتیسم اساس ارگانیک و نه سایکولوژیک دارد مطالعات متعددی سعی کرده‌اند جنبه‌های مختلف علتی این اختلال را مشخص نمایند [۲،٤].

همه‌گیری شناسی

در اولین مطالعه‌ی همه‌گیری شناسی، شیوع اختلال ۵ – ٤ در هر ده هزار کودک ۱۰ – ۸ ساله به دست آمد و سپس در مطالعات بعدی و متعدد، شیوع در طیف بین ۰/۷ تا ۲۱/۱ در ده هزار به دست آمد و البته در مطالعات اخیر شیوع بالاتری هم گزارش می‌شود. از نظر جنس، در پسرها ٤ برابر دخترها دیده می‌شود [۵،٦].

سبب‌شناسی

علت اختلال نامشخص است. برای توضیح سبب‌شناسی این اختلال تئوری‌های مختلف ایمنی، ژنتیک، بیولوژیک و سایکوسوشیال بیان شده است [۲،٤،۷].

علل روانی اجتماعی

از نظر روانی اجتماعی کانر معتقد به وجود والدینی سرد بود که به نیازهای عاطفی و هیجانی کودک خود پاسخ نمی‌دهند و مراقبت‌های نامناسب والدین را در سبب‌شناسی

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]

اختلال مؤثر دانست که در مطالعات اخیر، ثابت نشده است [۲].

علل ژنتیک

شواهد رو به افزایشی در مورد دخالت فاکتورهای ژنتیکی در اتیولوژی اوتیسم به دست آمده است که بیشتر بر پایه مشاهداتی از قبیل نا برابری جنسی با ارجحیت ٤ به ۱ در پسرها، بالا بودن شیوع اوتیسم در خواهران و برادران افراد بیمار نسبت به جمعیت عمومی و میزان همبودی بیشتر آن در دوقلوهای تک تخمکی نسبت به دوتخمکی‌ها بوده است [۸،۹،۱۰،۱۱].

شیوع اوتیسم در خواهر و برادران افراد بیمار نسبت به جمعیت عمومی بسیار بالاتر است ولی نه به اندازه‌ای که برای یک بیماری تک ژنی انتظار می‌رود [۹].

همچنین با اینکه ارجحیت بروز در افراد مذکر وابسته به X بودن را به ذهن می‌آورد ولی شواهد موجود از انتقال پدر به پسر، این مدل توارث را بعید می‌سازد [۹،۱۲].

با توجه به پیچیده بودن اختلالات اوتیستیک و تنوع تابلوهای بالینی آن، احتمال آن می‌رود که مداخله چند ژنی و تماس با تغییر دهنده‌های محیطی، مسئول تظاهرات متعدد این اختلال باشد [۹،۱۳].

در نتایج حاصل از بررسی‌های کروموزومی چندین محل مشکوک به دخالت در اوتیسم ارائه شده است که 6q21 یکی از این مناطق می‌باشد که با بیشترین تعداد مقالات حمایت می‌شود. شایان ذکر است که این منطقه شامل ژن رسپتور ٦ گلوتامات می‌باشد که همان‌طور که بیشتر توضیح داده خواهد شد مضنون بسیار خوبی در پاتوژنز اوتیسم به شمار می‌رود [١٤].

علل نوروشیمیایی

از نظر نوروشیمیایی که در این مطالعه نیز مورد توجه می‌باشد، تحقیقات زیادی در مورد طیف وسیعی از سیستم‌های نوروشیمیایی از جمله مونوآمین‌ها، نوروپپتیدها، هورمون‌های وابسته به استرس و اسید آمینه‌های نوروترانسمیتر انجام شده است که در ذیل به برخی از آنها اشاره می‌شود [۲،٤،۱۵].

سروتونین

از بین تمام تحقیقات نوروشیمیایی در اوتیسم سروتونین بیشترین بررسی‌ها را به خود اختصاص داده است.

انگیزه اولیه بررسی سروتونین در اوتیسم، از نقش احتمالی سروتونین در ادراک‌ها بود. تأثیر قوی مواد هالوسینوژن سروتونرژیک مانند LSD، هسته اولیه مطالعات سروتونین در اوتیسم بود. پس از آن، این مشاهده که کاهش حاد تریپتوفان رژیم غذایی که پیش‌ساز سروتونین است، منجر به بدتر شدن علایم اوتیستیک می‌شود؛ شاهدی بر نقش سروتونین در بروز علایم اوتیسم شد. اخیراً نقش سروتونین در رشد اولیه عصبی به عنوان اتیولوژی احتمالی ایجاد اختلال اوتیسم مورد بررسی می‌باشد. سروتونین در مغز در حال تکامل، هم رشد نورون‌های سروتونرژیک را تنظیم می‌کند و هم تکامل سلول‌های بافت هدف مانند هیپوکامپ و قشر مغز. به نظر می‌رسد که سطوح بالای سروتونین در حین تکامل اولیه مغز، می‌تواند سبب از دست رفتن پایانه‌های سروتونرژیک و رشد عصبی ثانویه به آن شود. جالب توجه اینکه کودکانی که در رحم مادر در معرض داروهایی قرار می‌گیرند که سروتونین را بالا می‌برند (مانند کوکائین و شاید الکل) به میزان بالاتری از اختلال اوتیستیک مبتلا می‌شوند [١٦،١٧].

مطالعات اولیه در مورد سطح خونی سروتونین در اوتیسم، هیپرسروتونمیا را در یک سوم بیماران نشان می‌دهد و این مربوط به افزایش سروتونین در پلاکت افراد اوتیستیک است. [۱۸] محققین این فرضیه را مطرح کرده‌اند که در اوتیسم کارکرد مرکزی سروتونرژیک افت می‌کند و این فرضیه با تأثیر خوب داروهای SSRI در درمان خشونت و حرکات کلیشه‌ای بیماران اوتیسم حمایت می‌شود در واقع، ورای فرضیه سروتونرژیک اوتیسم، وجود حرکات محدود تکراری در بیماران اوتیستیک ممکن است استفاده از داروهای SSRI را توجیه کند [۱۹].

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]

دوپامین

تحقیقات در زمینه نقش دوپامین در اوتیسم با این مشاهده آغاز شد که بعضی داروهای دوپامین بلاکر مثل آنتی‌سایکوتیک‌ها در بهبود بعضی جنبه‌های بیماری اوتیسم مؤثر بودند. به طور خاص این داروها در کاهش پرتحرکی، استرئوتایپی، پرخاشگری و رفتاری جرح خویشتن مؤثر بودند [۲] به علاوه بررسی روی حیوانات نشان داده که استرئوتایپی و پرتحرکی با برانگیختن فعالیت دوپامینرژیک، افزایش می‌یابند. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که در اوتیسم نورون‌های دوپامینرژیک پرفعالیت هستند. چندین مطالعه که برای اندازه‌گیری سطح هوموانیلیک اسید (HVA) که متابولیت دوپامین می‌باشد انجام گرفته، افزایش قابل توجه سطح HVA را در CSF نشان می‌دهد و میزان بالاتر HVA در CSF با پرتحرکی و استرئوتایپی شدیدتر همراه است. البته تاکنون اینکه گردش دوپامین مرکز در اوتیسم افزایش می‌یابد، مورد شک است [۴،۷].

از نظر بالینی استفاده از ریسپریدون با کاهش نمرات مقیاس Aberrant Behavior Check List به خصوص در زمینه تحریک‌پذیری، رفتار استرئوتایپی و پرتحرکی همراه بوده است. البته تأثیراتی هم بر انزوای اجتماعی و کلام نامتناسب (به خصوص اکولالیا) داشته است. مطالعات، تأثیر خاصی را بر روی تعاملات اجتماعی و مهارت‌های ارتباطی نشان نداده‌اند؛ ولی معلوم نیست که مصرف طولانی‌تر ریسپریدون و یا سایر آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیک، تأثیر پایاتری بر تظاهرات هسته‌ای اوتیسم بگذارد [۲۰،۲۱،۲۲].

نوراپی نفرین (NE)

به نظر می‌رسد فعالیت سیستم آدرنرژیک، نقش اساسی در توجه، فیلتر کردن محرک‌های نامربوط، پاسخ به استرس‌ها و حافظه دارد و از آنجا که خیلی از این عملکردها در بیماران اوتیستیک مختل می‌شود، محققین در جستجوی احتمال ارتباط این سیستم با اوتیسم هستند. مطالعاتی که به بررسی سطح NE در خون بیماران اوتیستیک پرداخته‌اند میزان بالاتر NE را در خون این بیماران در مقایسه با گروه کنترل گزارش کرده‌اند. ولی بررسی‌هایی که روی CSF بیماران اوتیستیک انجام گرفته، تفاوت معنی‌داری را با گروه شاهد از نظر سطح متابولیت‌های NE نشان نداده است [۲۳]. در مجموع مطالعات نشان می‌دهند که NE نقش کمی در تظاهر و اتیولوژی اختلال اوتیسم دارد. با توجه به این مطالب کاربرد داروهای آگونیست یا آنتاگونیست نورآدرنرژیک در اوتیسم و منافع آنها خیلی گزارش نشده است.

مصرف آگونیست‌های آلفا – ۲ مانند کلونیدین که فعالیت NE را کم می‌کنند گاهی اوقات در کنترل بیش فعالی بیماران اوتیستیک جوان مؤثر بوده است. این داروها روی تظاهرات هسته‌ای اوتیسم تأثیری نداشته‌اند. بتابلاکرها هم گاه در کنترل پرخاشگری، جرح خویشتن و بی‌قراری مؤثر بوده است [۲].

استیل کولین (Ach)

نقش نقایص در سیستم استیل کولینرژیک در اوتیسم هنوز مورد مکاشفه کامل قرار نگرفته است. یک گزارش که ناهنجاری‌های نوروپاتولوژیک در نورون‌های کولینرژیک مغز قدامی را در بیماران اوتیستیک نشان می‌داد، علاقمندی به بررسی استیل کولین در این اختلال را ایجاد کرد. از آنجا که سیستم کولینرژیک در تکامل و کارکرد توانایی‌های شناختی نقش دارد، فرضیه این است که اختلال این سیستم شاید به نقایص شناختی اوتیسم (اختلال در توجه و یادگیری) مربوط شود.

در بعضی مطالعات پس از مرگ بر روی مغز بیماران اوتیستیک، کاهش قابل ملاحظه گیرنده‌های موسکارینی (M1) در قشر مغز و نیز ناهنجاری‌های بالقوه در گیرنده‌های نیکوتینی دیده شده است. با این حال معلوم نیست چقدر این تفاوت‌ها می‌تواند به اتیولوژی اوتیسم مربوط شود. یافته‌هایی که نشان‌دهنده کاهش کارایی گیرنده‌های نیکوتینی بوده‌اند، مداخلات دارویی بالقوه‌ای را با آگونیست‌های گیرنده نیکوتینی که سبب افزایش توجه می‌شوند را پیشنهاد می‌کنند [۲۴].

در بالین، محققان استفاده از مهارکننده‌های کولین استراز مانند دونپزیل و ریواستیگمین و گالانتامین را در اوتیسم آغاز کرده‌اند. دو تا از این مطالعات که دو سوکور و با کنترل دارونما

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]

بوده‌اند، نتایج مثبتی را گزارش کرده‌اند. این نتایج شواهد اولیه استفاده از داروهای مهارکننده کولین استراز و نقش Ach در اوتیسم را فراهم می‌کنند [۲۵].

اوپیوئیدهای درونزاد

اوپیوئیدهای درونزاد شامل بتاآندورفین‌ها، انکفالین‌ها و دینورفین‌ها هستند. بعضی از آثار رفتاری تجویز اوپیوئیدها شامل الف – کاهش حساسیت به درد، ب – ناپایداری خلقی، ج – رفتار استرئوتایپی، د – کاهش رفتارهای اجتماعی [۲].

از آنجا که بعضی از این علایم با بعضی علایم اوتیسم همخوانی دارند، محققان این فرضیه را مطرح کرده‌اند که افزایش فعالیت اوپیوئیدی ممکن است در این اختلال نقش داشته باشد. تعدادی از مطالعات، بالا بودن سطح اوپیوئیدهای درونزاد را در بیماران اوتیستیک نشان می‌دهند و بعضی مطالعات نتایج مبهم گزارش کرده‌اند. در حال حاضر جمع‌بندی اطلاعات موجود از نتایج این مطالعات کار دشواری است. در کار بالینی هم از آنتاگونیست‌های اوپیوئیدها (نالوکسان و نالتروکسان) براساس این فرضیه، در بیماران اوتیستیک استفاده شده است. در اکثر این مطالعات که نالتروکسان استفاده شده، تأثیر کمی در علایم اصلی اوتیسم دیده شده است. ولی بعضی از مطالعات کاهش در رفتارهای جرح خویشتن را گزارش کرده‌اند که به نوبه خود بسیار ارزشمند است. یک یافته تصادفی در این مطالعات، کاهش علایم بیش فعالی و رفتارهای تکانشی در این بیماران است [۷،۱۵].

کورتیزول

کارکرد کورتیزول در اوتیسم از آن نظر مورد بررسی قرار گرفته که به نظر می‌رسد بعضی از اختلالات رفتاری مرتبط می‌تواند در اثر فعالیت بالا و بیش برانگیختگی مزمن باشد که سبب افزایش سطح این هورمون استرس می‌شود [۲۶].

نورترانسمیترهای اسید آمینه‌ای

گلوتامات و گاماآمینوبوتیریک اسید (GABA) دو ناقل شیمیایی هستند که با ارتباط سیناپسی گسترده در CNS مرتبط هستند. گلوتامات نوروترانسمیتر تحریکی اصلی در مغز نخاع است در حالی‌که GABA مسئول اکثر ارتباطات مهاری در مغز است. GABA در مغز از تأثیر آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD) بر گلوتامات ایجاد می‌شود.

گلوتامات نروترانسمیتری تحریکی است که دو نوع رسپتور متابوتروپیک (مکانیسم عمل با پیامبر ثانویه) و یونوتروپیک (که کانال‌های یونی هستند) دارد. رسپتورهای یونوتروپیک آن براساس آگونیست‌های تحریکی آن نامگذاری می‌شوند و شامل AMPA, NMDA (GluR1-4) و Kainate (KA2 & KA1: GluR 6-7) می‌باشند [۲۷].

احتمال می‌رود نوروترانسمیترهای تحریکی از طریق رسپتورهای گلوتامات در تکامل کورتکس نقش داشته باشند [۲۸]. همان‌طور که قبلاً ذکر شد در نتایج حاصل از بررسی‌های ژنتیکی Glu86 و Glu M8 و یکی از NMDA ها در اوتیسم نقش دارند [۲۹،۳۰].

همچنین بیان بیش از حد بعضی ژن‌ها مثل انتقال‌دهنده اسید آمینه تحریکی ۱ و AMPA1 در اوتیسم دیده شده است [۳۱]. اختلال در سیستم گلوتامات، رشد و شکل‌پذیری کورتکس را تحت تأثیر قرار می‌دهد به طوری‌که مطالعات حاکی از آن هستند که رسپتورهای گلوتامات نقش اساسی در پالایش وابسته به فعالیت ارتباطات سیناپتیک دارند [۳۲].

مسیر GABA نیز نقش مهمی در رشد مغز دارند و تعادل سیستم گابارژیک و گلوتاماترژیک، مدلینگ کورتکس مخ را با جایگزینی سلول‌های اصلی، هرمی و اینتر نورون‌ها تسهیل می‌کند [۲۸]. استقرار سیستم گابارژیک و مهاجرت اینترنورون‌های گابارژیک نقش حیاتی در رشد قسمت مهاری کورتکس بازی می‌کنند که سیستم تحریکی گلوتاماترژیک را کنترل می‌کنند [۳۳]. اینترنورون‌های گابا، در پردازش اطلاعات

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]

حوزه‌های کورتیکال نقش مهمی دارند و جزو ساختارهای Mini columns هستند که یک مدل اساسی در فیزیوپاتولوژی اختلال کورتیکال در اوتیسم به شمار می‌روند [۳٤].

دو رویکرد متفاوت به تأثیر گلوتامات در روند اوتیسم وجود دارد که برگرفته از عمل آن مثل شمشیر دو لبه است [۳۵،۳٦]. به این صورت که مهار حد پایه آن و همچنین افزایش بیش از حد آن هر دو در پاتوژنز اوتیسم نقش دارند. گروهی طبق یافته‌های تصویربرداری و نوروآناتومیکال (که حاکی از تخریب مناطق غنی از نورون‌های گلوتاماتی در مغز هستند، بر این باورند که اوتیسم یک اختلال هایپوگلوتامیک است [۳۷] و گروهی با فرضیه Glutamate Induced Excitotoxicity به عنوان علتی برای اوتیسم مطالعاتی انجام داده‌اند [۳۸،۳۹].

Excitotoxicity یکی از انواع استرس‌های اکسیداتیو می‌باشد که در اوتیسم تحت بررسی قرار گرفته است. افزایش گلوتامات خارج سلولی و کاهش گابا باعث افزایش Excitotoxicity می‌شود. طبق این مطالعات در اوتیسم کاهش GAD و افزایش گلوتامات پلاسما و کاهش گلوتامین گزارش شده است که این نتایج مطرح کننده افزایش Excitotoxicity در اوتیسم می‌باشند [٤۰].

اختلالات ایمنولوژیک

دانش ما در مورد سیستم ایمنی و ارتباط نزدیک آن با دستگاه عصبی مرکزی (CNS) طی چند دهه اخیر به سرعت پیشرفت کرده است که منجر به گسترش بخش مهمی به نام Psychoneuroimmunology شده است.

یکی از تئوری‌های مهم در مورد اتیولوژی اختلال اوتیسم نقش فاکتورهای ایمنی محیطی است که در دست بررسی‌های تحقیقاتی گسترده می‌باشد. ویژگی‌های مشترکی بین اوتیسم و اختلالات خودایمنی (اتوایمیون) مانند استعداد ژنتیکی، ارتباط با عفونت‌های ویروسی، اختلالات عملکرد ایمنولوژیک و تفاوت‌های جنسیتی دیده می‌شود [۲،۵].

تغییرات کلی که در سیستم ایمنی در اثر اختلال اوتیسم دیده می‌شوند به صورت کلی عبارتند از: نقص ایمنی ناشی از لنفوسیت‌های T، عملکرد تغییر یافته سلول کشنده (NK)، نسبت غیرطبیعی CD8, CD4. تعداد بیشتر لنفوسیت‌های T فعال شده، افزایش تعداد مونوسیت‌ها و افزایش نسبی مونوسیت در مقایسه با کل گلبول‌های سفید، افزایش سطح ایمونوگلوبولین‌ها. همچنین تغییر در سیستم لنفوسیت‌های helper از Th1 به فعالیت Th2 که باعث کاهش تولید IL-2 و IFNγ و افزایش همزمان تولید IL-4 می‌شود به ثبت رسیده است [٤].

تنظیم سیستم ایمنی تحت تأثیر مکانیسم‌های ژنی می‌باشد. با توجه به این موضوع ژن‌های تنظیم‌کننده ایمنی که بر روی کروموزوم ٦ در منطقه آنتی‌ژن لکوسیتی انسانی قرار گرفته‌اند، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. شیوع اختلال اوتیسم در اعضای خانواده فرد مبتلا (همانند بیماری‌های خود ایمنی) افزایش می‌یابد. علاوه‌بر آن مطالعات متعددی اتوآنتی‌بادی‌هایی را علیه پروتئین پایه‌ای میلین، پروتئین‌های نوروفیلامانی و رسپتورهای 5HT1A نشان داده‌اند [٤۰،٤۱].

همچنین در مطالعات اتوآنتی‌بادی‌هایی از دو گروه IgG, IgM علیه پروتئین‌های اندوتلیال مویرگ‌های مغزی یافت شده است. اتوآنتی‌بادی‌های ضدمغزی در پلاسمای ۱۷۱ کودک دچار اختلال اوتیسم، والدینشان و افراد نرمال به صورت کمّی بررسی شده است. نتیجه بررسی سطح قابل توجه افزایش یافته این اتوآنتی‌بادی‌ها را در کودکان اوتستیک نشان داده است [٤۲].

علاوه بر مکانیسم‌های ایمونوژنتیک، اختلال اوتیسم در رابطه با عفونت‌های ویروسی یا باکتریال در اوایل زندگی و حتی عفونت‌های پیش از زایمان (Prenatal) مورد بررسی قرار گرفته است [۵]. این امکان با توجه به گزارش‌های متعدد از تغییرات متابولیسم سروتونین و نیز اکسی توسین در کودکان اوتستیک مورد توجه قرار گرفته است.

در مجموع باید درنظر داشت که هنوز نتیجه‌گیری نهایی در این موضوع قابل انجام نیست چرا که باید احتمال ارتباط یافته‌های ایمونولوژیک و هتروژن بودن خود اختلال را از خاطر نبرد.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]

تشخیص و تظاهرات بالینی

تشخیص اوتیسم بر مبنای ملاک‌های تشخیص DMS-IV می‌باشد (جدول شماره ۱).

تظاهرات بالینی اختلال همان‌طور که در ملاک‌های تشخیص آمده است شامل اختلال در ارتباط، تعامل اجتماعی و علایق و رفتار است (جدول شماره ۲). کودک قادر به ایجاد ارتباطی هیجانی و گرم با دیگران نیست. علاقه‌ای به در آغوش گرفته شدن و بوسیدن ندارد و به دیگر کودکان علاقه‌مندی و توجهی ندارد. رفتارهایش با اشیاء و انسان‌ها تفاوت چندانی ندارد. از تماس چشمی خودداری می‌کند و مشکلاتی در گویش و زبان و ارتباط غیرکلامی دارد. برخی از بیماران توانایی‌های کلامی را به دست آورده و سپس متوقف شده و پسرفت می‌کنند. در صورت آموختن زبان، ضمایر معکوس به کار می‌برند و سخنانشان مجموعه‌ای از کلمات تکراری و یک صحبت یک طرفه است و نه یک مکالمه دوطرفه و تعاملی. بازی تخیلی، تقلیدی و نمادین ندارد و از اسباب‌بازی استفاده مرتبط با آن نمی‌کنند. رفتارهای غریب مانند بال‌زدن، پیچیدن دست‌ها، چرخیدن دور خود، روی پنجه راه رفتن و حرکات تکراری و قالبی دارند. حملات ناگهانی ترس و خشم بی‌دلیل دارند. ممکن است بسیار کم فعالیت یا برعکس پرفعالیت، بی‌قرار و بی‌توجه باشند. به خود و دیگران آسیب برسانند و پرخاشگری کنند و همچنین مشکلات زیادی در خواب دارند [۳،۴۳،۴۴].

جدول شماره ۱– ملاک‌های تشخیص DSM-IV-TR برای اختلال اوتیستیک

الف– وجود مجموعاً شش مورد (یا بیشتر) از بندهای (۱)، (۲) و (۳) یا حداقل دو مورد از (۱) و یک مورد از (۲) و (۳):

۱– تخریب کیفی در تعاملات اجتماعی که با حداقل دو مورد از موارد زیر تظاهر می‌کند:

* تخریب بارز در استفاده از رفتارهای غیرکلامی متعدد نظیر نگاه کردن چشم در چشم، حالت چهره و وضعیت بدنی و ایما و اشاره برای تنظیم تعامل اجتماعی.
* ناتوانی در برقراری رابطه با همتا (متناسب با سطح رشد)
* فرد به طور خودجوش در پی سهیم کردن دیگران در لذات، علایق یا پیشرفت‌های خود نیست (مثلاً فقدان نشان دادن، آوردن یا اشاره کردن به اشیاء مورد علاقه)
* فقدان تقابل هیجانی یا اجتماعی

۲– تخریب کیفی در برقراری ارتباط که با حداقل یکی از موارد زیر بروز می‌کند.

* تأخیر یا فقدان کامل رشد زبانی کلامی (بدون تلاش برای جبران از راه‌های دیگر مثل ایما و اشاره و یا لال‌بازی)
* در افرادی که تکلم کافی دارند، تخریب قابل ملاحظه در توانایی شروع یا ادامه مکالمه با دیگران
* استفاده قالبی یا تکراری از زبان یا زبان منحصر به فرد
* فقدان بازی‌های تخیلی خود انگیخته متنوع یا بازی تقلیدی اجتماعی متناسب با سطح رشد.

۳– الگوهای محدود تکراری و قالبی رفتار، علایق با فعالیت‌ها که با حداقل یکی از موارد زیر تظاهر می‌کند:

* اشتغال ذهنی فراگیر با یک یا چند الگوی محدود و قالبی علاقه که از نظر شدت یا تمرکز نابهنجار است.
* پیروی انعطاف‌ناپذیر از برخی عادات و آداب بی‌فایده
* ادا و اطوار حرکتی تکراری و قالبی (مانند پیچش یا حرکت شبیه بال زدن در دست‌ها یا انگشتان یا حرکات پیچیده کلی بدن)
* اشتغال ذهنی مداوم به اجزاء اشیا

ب– تأخیر یا عملکرد نابهنجار در حداقل یکی از زمینه‌های زیر با شروع در سن زیر ۳ سالگی:

۱– تعامل اجتماعی

۲– زبانی که در ارتباط اجتماعی به کار می‌رود.

۳– بازی تخیلی یا نمادین.

ج– عملکرد نابهنجار و علایم با اختلال دیگری از این دسته اختلالات بهتر قابل توجیه نباشد.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]

جدول شماره ۲- علایم شایع رفتار اوتیستیک

- دشواری در بازی با گروه همسالان
- مقاومت در برابر یادگیری
- فقدان کلام و سایر رفتارهای ارتباط
- انجام رفتارهای نامتناسب (مثلاً در زمان‌های نامتناسب خندیدن)
- انجام کارهای وسواسی و یا تکراری با خود یا اشیاء
- استفاده نابجا از وسایل
- اجتناب از تماس چشمی و یا لمس فیزیکی
- مقاومت در برابر تغییر کارهای متداول

افراد اوتیستیک اغلب خلق و عاطفه نابهنجار را نمایش می‌دهند (مثلاً بدون دلیل واضحی می‌خندد یا نق نق می‌کند)، ممکن است در برابر خطر بارز نترسد و یا برعکس در برابر شیئ بی‌خطر، ترس زیادی از خود نشان دهند [۵].

روانپزشکی تکاملی، زمینه فهم بهتر نقایص اجتماعی و ارتباطی که در اوتیسم وجود دارد را فراهم کرده است. مطالعات نشان می‌دهند که کودکان اوتیستیک، توجه مشترک و پیوسته نشان نمی‌دهند و در ضمن تئوری ذهنی (Theory of Mind) در آنها شکل نمی‌گیرد. توجه پیوسته شامل (Joint attention) هماهنگی سه گانه توجه بین کودک، فردی دیگر و یک شیء یا واقعه است. تئوری ذهن، به زبان ساده، درکی در فرد است که مردم دیگر افکاری دارند که با افکار خود او متفاوت است و اینکه فرد می‌تواند از تظاهرات چهره و سیگنال‌های اجتماعی و یا گوش دادن به صحبت دیگران، از وضع و حالت عاطفی دیگران مطلع شود.

بسیاری از کودکان اوتیستیک، در ترکیب حسی (Sensory Integration) مشکلی دارند که با ساختار نایافتگی درون داده‌های حسی به بدن مشخص می‌شود.

آنها ممکن است در تفسیر محرک‌های محیطی مانند مزه، لمس، بو، صدا یا ارتعاش مشکل خفیف تا شدید داشته باشند آنها ممکن است به این محرک‌ها واکنش افزایش یافته و یا متناسب نشان دهند که با رفتارهای خود تحریکی همراه است. این رفتارها طیفی وسیع از وسواس و اجبار (روشن و خاموش کردن پیوسته یک چراغ، خیره شدن به انگشتان، دور خود چرخیدن) تا جرح خویشتن (کوبیدن سر، گاز گرفتگی خود) می‌باشند [۲].

پیش آگهی

پیش آگهی در دو سوم موارد خوب نیست و ناتوانی مادام‌العمر ایجاد می‌کند و بیمار توانایی زندگی مستقل و غیروابسته را پیدا نمی‌کند [۳].

درمان

اهداف درمانی در کودکان مبتلا، کاهش رفتارهای مخرب، تقویت آموزش زبان و مهارت‌های ارتباطی و مراقبت از خود می‌باشد. عمده درمان، درمان غیردارویی شامل درمان‌های آموزشی مانند گفتار درمانی، درمان‌های فیزیکی، روان درمانی (جهت بهبود علایم اضطراب و افسردگی و بهبود مهارت‌های حل مسأله در بیماران با عملکرد بالا) می‌باشد [۲].

درمان‌های دارویی

هیچ درمان دارویی علاج‌بخش جهت اختلال شناخته نشده است. ولی داروها جهت درمان علامت‌هایی شامل جرح خویشتن، بی‌توجهی، پرخاشگری، رفتارهای تکراری و قالبی، پرفعالیتی و اختلال خواب مؤثر است. در ضمن چون این کودکان درگیر درمان‌های آموزشی هستند داروهایی بیشتر مدنظر است که عوارض مختل کننده سیر آموزش ایجاد نکنند. داروهای مختلف امتحان شده در این اختلال شامل:

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]

آنتی‌سایکوتیک‌ها، مهارکننده‌های باز جذب اختصاصی سروتونین، کلونیدین، نالتروکسان، لیتیم، محرک‌ها، B بلوکر، مگاویتامین‌ها، هورمون تیروئید و ضدافسردگی‌ها می‌باشند [۲،۳،٤٥].

از بین داروهای فوق مهم‌ترین یافته‌های مثبت در مورد آنتی‌سایکوتیک‌ها گزارش شده است که مصرف آنها همراه با کاهش علایم و بدون ایجاد عارضه روی توانایی‌های آموختن بوده است و باعث تسهیل آموزش نیز شده است. شواهد نشان می‌دهد که در صورت مصرف دقیق، داروهایی مؤثر در درمان دراز مدت این بیماران می‌باشند [۲] البته در مطالعه‌ای نیز با اشاره به اینکه شایع‌ترین اختلال نوروبیولوژیک یافت شده، افزایش سروتونین در بیماران می‌باشد، اظهار شده که مداخلات دارویی با SSRI و آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیک که بر هر دو گیرنده دوپامین و سروتونین مؤثر هستند، منافع درمانی دارد [۲۳].

در مجموع در مطالعات متعدد، شامل مطالعات دوسوکور با کنترل دارونما یا تک درمانی، به نقش آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیک مانند کلوزاپین، ریسپریدون و اولانزاپین در کنترل علایم رفتاری، پرخاشگری، جرح خویشتن، رفتار تکراری، تحریک‌پذیری اشاره کرده‌اند. در مورد کلوزاپین علاوه بر موارد فوق، بهبود در ارتباطات نیز گزارش شده است. همچنین در برخی مطالعات درباره ریسپریدون بهبود در تعاملات اجتماعی و زبان نیز به دست آمده است [٤٧،٤٧].

عوارض در کلیه مطالعات مربوط به ریسپریدون مختصر و عمدتاً خواب‌آلودگی و افزایش وزن بوده است. در برخی مطالعات عوارض حرکتی مثل دیستونی، نیز در درمان با داروی فوق پیدا شد که گذرا بوده و با کاهش یا قطع دارو قابل درمان بوده است [٤٨،٤٩].

دوز مصرفی ریسپریدون در درمان این اختلال در محدوده درمانی ۳/۵ – ۱ میلی‌گرم در روز (تقریباً معادل mg/kg/day ۰/۰۸) می‌باشد [۵۰].

در صورت بررسی استفاده فارماکولوژیک از تئوری‌های مختلف ایمنی، بیولوژیکی می‌توان به موارد زیر هم اشاره نمود:

با توجه به تئوری ایمنی در اتیولوژی اوتیسم یکی از داروهای بررسی شده پنتوکسی فیلین بوده است که با توجه به اثر درمانی پنتوکسی فیلین در هیپوکسی مغزی از طریق افزایش جریان خون و افزایش سروتونریک سیناپسی در CNS و ممانعت از تولید TNF آزمایش شده و اثربخشی آن به اثبات رسیده است [۵۱].

متیل فنیدیت نیز دارویی است که با مکانیسم مهار بازجذب NE و دوپامین موجب تحریک ساقه مغز و کورتکس مخ می‌شود و در بیش فعالی همراه اوتیسم مؤثر بوده است [۵۳، ۵۲].

همان‌طور که پیشتر هم اشاره شد در مورد سیستم گلوتاماترژیک در استراتژی درمانی وجود دارد:

۱) با فرض «اوتیسم، یک اختلال هایپوگلوتاماتی» [۳۷] داروهایی مثل پیراستام (با مکانیسم تحریک گیرنده‌های AMPA) آزمایش شده و اثر مفیدشان در درمان اوتیسم دیده شده است [٥٤].

۲) گروهی نیز با فرض Glutamate Induced Excitotoxicity [۳۸،۳۹] به عنوان علتی برای اوتیسم، داروهای دیگری را بررسی کرده‌اند که از آن جمله می‌توان به لاموتریژین [۵۵] (با مکانیسم مهار پره سیناپتیک گلوتامات) و توپیرامات [٥٦] (با مهار .AMPA rec) با دکسترومتورفان و آمانتادین (که آنتاگونیست گیرنده NMDA هستند) اشاره کرد [۵۷] نتایج این گروه نیز اثربخش بوده است.

داروی مورد استفاده در مطالعه حاضر جینکوبیلوبا است که با تکیه بر اثرات نوروپروتکتیو آن در مقابل excitotoxicity و دیگر اثرات آن که در ذیل توضیح داده می‌شود در این طرح استفاده شده است.

عصاره جینکو که از برگ‌های گیاه جینکوبیلو با استخراج می‌شود شایع‌ترین محصول گیاهی فروخته شده در آلمان (Grunwald. 1995) و یکی از گیاهانی است که در ایالات متحده برای اولین بار برای پیشگیری یا درمان مشکلات حافظه به کار رفته است (Beanbrun and Gray 2000) و در واقع یکی از بیشترین داروهای گیاهی است که در اروپا نسخه

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]

می‌شود. قدمت استفاده از آن به بیش از دو هزار سال قبل در چین می‌رسد.

شایع‌ترین بررسی‌های که در مورد تأثیرات جینکو بر مشکلات نورولوژیک به عمل آمده‌اند بیشتر در موارد زیر بوده‌اند: [۶۰، ۵۹، ۵۸].

تأثیر آن در تقویت حافظه، دمانس با منشاء عروقی، آلزایمر، اختلالات شناختی، اثرات آنتی‌اکسیداتیو آن، در همراهی با سایر داروهای روان پزشکی در تقویت اثر آنها یا کاهش عوارض جانبی خاص.

مطالعاتی که در ذیل آورده می‌شود چندین مورد از مقالات در زمینه‌های ذکر شده‌اند:

در یک مطالعه اخیر Open Trial که بر روی جینکوبیلوبا انجام شده بهبود قابل توجه در اختلال فانکشن جنسی ناشی از SSRI ها را نشان داده است که این اثر بیشتر در زن‌ها مشهود است [۶۱].

در مطالعه دیگر Placebo-control نیز تأثیر آن بر علایم احتقانی PMS (سندرم پیش از قاعدگی) نشان داده شده است که همراه با بهبود در علایم نورسایکولوژیک بوده است [۶۱].

مدارکی وجود دارد که جینکوبیلوبا می‌تواند به عنوان یک عامل تقویت‌کننده ضدافسردگی‌ها به کار رود و در صدمات مغزی یک اثر نوروپروتکتیو داشته باشد [۶۱].

مرور ۴۰ کارآزمایی بالینی کنترل شده نشان داده که در افرادی با مشکلات تمرکز و حافظه ناشی از اختلالات مغزی، جینکوبیلوبا مؤثر بوده است که این یافته پیشنهاد می‌کند که در کودکان با ADHD به ویژه نوع غالب بی‌توجه، جینکو می‌تواند اثرات مفیدی داشته باشد. به علاوه جینکوبیلوبا جریان خون عروق مغزی را اصلاح می‌کند و ممکن است به کاهش هیپراکتیویتی ناشی از خستگی و عدم توجه کمک نماید [۶۲].

عصاره جینکوبیلوبا بر چندین سیستم نوروترانسمیتری مختلف سیستم عصبی مرکزی اثرگذار است [۶۳،۶۴].

در مطالعه‌ای کاهش گیرنده‌های 5HT1A و نورآدرنرژیک را در Rat های پیر معکوس کرده است [۶۵].

اخیراً ثابت شده است که عصاره جینکو می‌تواند به طور برگشت‌پذیر هر دو آنزیم MAOA و MAOB را مهار نماید، این مکانیسم بر اثرات ضداضطراب و ضدافسردگی خفیف جینکو تأکید می‌کند و می‌تواند به اصلاح علایم ADHD کمک نماید [۶۶]. جینکو همچنین افزایش فعالیت دوپامینرژیک مغزی را نشان داده است [۶۷].

Nathan (2000) مدارکی را مرور کرد که نشان داد جینکو به طور مستقیم بر روی سیستم‌های کلی نرژیک اثر می‌کند و همچنین اثرات غیرمستقیم بر روی آنها از طریق تنظیم سیستم سروتونرژیک دارد. او چنین استدلال کرد که اثرات فارماکولوژیک به نظر می‌رسد به علت ترکیبی از آنتاگونیسم فاکتور فعال‌کننده پلاکتی، اثر ضدرادیکال‌های آزاد و تنظیم سیستم کلی نرژیک باشد [۶۸].

در یک مطالعه اثر محافظتی GB extract 761 در مقابل Glutamate Induced Excitotoxicity در نورون‌های رتین گزارش شده است [۶۹].

در مطالعات مربوط به اثر جینکو بیلوبا در دمانس اختلاف نظرهای زیادی وجود دارد ولی در کل اکثریت به نفع تأثیر بیشتر جینکو نسبت به پلاسیبو ولو درمحدوده‌ی خفیف تا متوسط بوده است.

اجزای اصلی درمانی عصاره جینکوبیلوبا یعنی فلاونوئیدها و ترپنوئیدها، اثرات آنتی‌اکسیدان، ضدالتهابی و نوروپروتکتیو دارند. جینکو بر روی عملکرد شناختی و نورولوژیک اثرات مثبت دارد که آن را از طریق تنظیم عروقی و آنتاگونیسم فاکتورهای فعال‌کننده پلاکتی که مغز را در برابر صدمات ایسکمیک محافظت می‌کند، ایفا می‌نماید [۶۱].

شایع‌ترین عارضه جانبی جینکوبیلوبا سردرد است که می‌توان با افزایش تدریجی دوز از این عارضه جلوگیری کرد. نگرانی در مورد اینکه جینکوبیلوبا ممکن است آثار ضدانعقادی را افزایش دهد یا زمان خونریزی (Bleeding Time) را افزایش دهد به اثبات نرسیده است. با وجود این یک مطالعه اخیر نتیجه‌گیری کرده است که در ترکیب جینکوبیلوبا با داروهای ضدانعقاد مثل آسپیرین باید احتیاط نمود، بخصوص

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]

وقتی که ریسک خونریزی بالاست به طور مثال در بیماران با زخم معده فعال یا هماتوم ساب دورال.

مواردی از تشنج در بیماران مستعد به تشنج یا کسانی که داروهای پایین آورنده آستانه تشنج مصرف می‌نمایند، دیده شده است. قطع دارو حداقل ۳۶ ساعت قبل از جراحی پیشنهاد می‌شود. بی‌خطر بودن آن در حاملگی و شیردهی ثابت نشده است [۶۱].

به طور کلی جینکو عموماً به خوبی تحمل می‌شود و عوارض جانبی آن نادر و معمولاً خفیف و شامل تهوع، استفراغ، اسهال، سردرد، گیجی، تپش قلب، بی‌قراری، ضعف یا التهاب پوستی است [۷۱].

علایم مسمومیت با آن شامل تشنج، کاهش سطح هوشیاری و در نهایت مرگ است. محصولات داخل وریدی همراه با شوک آنافیلاکتیک می‌باشد.

قرص خوراکی آن نباید جویده شود و تداخلات دارویی شناخته شده‌ای ندارد [۷۲].

مطالعه‌ای دیگر اخیراً حسن‌زاده و همکاران بر روی ۴۰ کودک مبتلا به اوتیسم انجام دادند. هر گروه شامل ۲۰ نفر بود که یک گروه تحت درمان با ریسپریدون و دارونما و گروه دیگر تحت درمان با ریسپریدون و جینکوتیدی قرار می‌گرفتند. بیماران و مجری طرح نسبت به نوع درمان دارویی در هر دو گروه بی‌اطلاع بودند. تهیه داروهای دو گروه درمانی، در قالب پاکت‌هایی از قبل تعبیه شده براساس کد ۱ و ۲ از مجری طرح توسط مراجعین صورت می‌پذیرفت. در مدت اجرای طرح، بیماران هیچ مداخله درمانی دیگری چه دارویی و چه غیردارویی دریافت نکردند [۷۴].

ارزیابی شدت اختلال در هفته صفر توسط فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان و همزمان با آموزش مجری طرح صورت گرفته و در هفته‌های بعدی، پیگیری ۱۰ هفته‌ای توسط مجری طرح انجام شد.

آزمون Aberrant Behavior Check list (ABC) برای ارزیابی شدت اختلال بیماران استفاده شد.

عوارض دارویی هم با استفاده از Side Effect Check List اندازه‌گیری می‌شد. بیماران پس از ورود به طرح به مدت ده هفته در فواصل دو هفته‌ای از نظر شدت بیماری و عوارض دارویی مورد بررسی قرار گرفتند. میزان کاهش در نمرات مقیاس ذکر شده نسبت به میزان پایه، جهت ارزیابی پاسخ درمانی (Effect) در نظر گرفته شد. اگر بیمار و خانواده‌اش در موعد مقرر مراجعه نمی‌کردند، پیگیری تلفنی انجام می‌شد.

دوز ریسپریدون در محدوده ۳/۵ - ۱ میلی‌گرم روزانه (معادل تقریبی ۰/۰۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دوز جینکوتیدی ۸۰ mg/d برای مراجعین زیر ۳۰ کیلوگرم و ۱۲۰ mg/d برای مراجعین بالای ۳۰ کیلوگرم بود. دوز جینکوتیدی در طول دوره درمانی ثابت بود.

ابزار جمع‌آوری داده‌ها

از آزمون Aberrant Behavior Check list (ABC) برای تعیین شدت اختلال اوتیستیک در شروع درمان و سپس در هفته‌های ۲ و ۴ و ۶ و ۸ و ۱۰ استفاده شد. مصاحبه با بیمار و مشاهده ۳۰ دقیقه‌ای وی و مصاحبه با والدین بیمار معیار این ارزیابی بود.

عوارض دارویی غیرحرکتی طبق چک لیست در هفته‌های ۲، ۴، ۶، ۸ و ۱۰ ارزیابی شد. بر اساس نتایج این مطالعه افزودن جینکوتیدی با دوز ۸۰ m/d برای افراد با وزن < ۳۰ کیلوگرم و ۱۲۰ m/d برای افراد با وزن > ۳۰ کیلوگرم به کودکان و مبتلایان به اوتیسم به درمان دارویی ریسپریدون بهبودی بیشتری در هیچ یک از علایم اوتیسم بر اساس پنج subscale معیار ABC (Hyperactivity, Irritability, Inappropriate speech, Stereotypy) ایجاد نکرد.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]

منابع

1. Pervasive Developmental Disorders. In: American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR®). American Psychiatric Association. Washington, DC. 2000, p: 70.

2. Sadok BJ, Sadok VA. Comprehensive textbook of psychiatry.8th ed.Williams & wilking. Philadelphia. 2005, pp: 3164 – 75.

3. Noshpitz JD, Kernberg PF, Bemporad JR. Handbook of child and adolescent psychiatry. John wiley and Sons. New York. 1997, pp: 72 - 90.

4. Glebenzon BJ, Rosenberg AL. On Autism: its prevalence, diagnosis, causes & treatment. *Top. Clin. Chiropr*. 2001; 8: 42 - 57.

5. Kaplan HI. Sadok BJ. Synopsis of psychiatry. 10th ed. Lippincott. Williams and Wilkins. Philadelphia. 2007, pp: 1208 – 22.

6. Michael G, Paul H, Philip C. Shorter Oxford Textbook of psychiatry.5th ed. Oxford University Press. Newyork. 2006, pp: 671 - 8.

7. Trottier G, Srivastava L, Walker C. Etiology of infantile autism: A Review of Recent Advances in Genetic and Neurobiological Research. *J. Psychiatry Neurosci.* 1999; 24: 103 – 15.

8. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007; 120: 1183 - 215.

9. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004; 113: e472 - 86.

10. Piven J, Gayle J, Chase GA, Fink B, Landa R, Wzorek MM, Folstein SE. A family history study of neuropsychiatric disorders in the adult siblings of autistic individuals. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 1990; 29: 177 - 83.

11. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, Gordon B, Gravel JS, Johnson CP, Kallen RJ, Levy SE, Minshew NJ, Ozonoff S, Prizant BM, Rapin I, Rogers SJ, Stone WL, Teplin SW, Tuchman RF, Volkmar FR. Practice Parameter: Screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurol*. 2000; 55 (4): 468 - 79.

12. Cheng Y, Qin G, Dai X, Zhao Y. NPY1. A BTB-NPH3-like protein, plays a critical role in auxin-regulated organogenesis in Arabidopsis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2007; 104: 18825 - 9.

13. Bacchelli E, Maestrini E. Autism spectrum disorders: molecular genetic advances. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2006; 142C: 13 - 23.

14. Jamain S, Betancur C, Quach H, Philippe A, Fellous M, Giros B, Gillberg C, Leboyer M, Bourgeron T; Paris Autism Research International Sibpair (PARIS) Study. Linkage and association of the glutamate receptor 6 gene with autism. *Mol. Psychiatry* 2002; 7: 302 - 10.

15. Gillberg ch. the biology of autistic syndromes. 3rd ed. Nac keith press. London. 2000, pp: 67 – 90.

16. Yirmiya N, Pilowsky T, Nemanov L, Arbelle S, Feinsilver T, Fried I, Ebstein RP. Evidence for an association with the serotonin transporter promoter region polymorphism and autism. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 105: 381 - 6.

17. Leboyer M, Philippe A, Bouvard M, Guilloud-Bataille M, Bondoux D, Tabuteau F, Feingold J, Mouren-Simeoni MC, Launay JM. Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 158 - 63.

18. Piven J, Tsai GC, Nehme E, Coyle JT, Chase GA, Folstein SE. Platelet serotonin, a possible marker for familial autism. *J. Autism Dev. Disord.* 1991; 21: 51 - 9.

19. Akhondzadeh S, Erfani S, Mohammadi MR, Tehrani-Doost M, Amini H, Gudarzi SS, Yasamy MT. Cyproheptadine in the treatment of autistic

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]

disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2004; 29: 145 - 50.

20. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 55: 633 - 41.

21. Masi G, Cosenza A, Mucci M, De Vito G. Risperidone monotherapy in preschool children with pervasive developmental disorders. *J. Child Neurol.* 2001; 16: 395 - 400.

22. Zuddas A, Di Martino A, Muglia P, Cianchetti C. Long-term risperidone for pervasive developmental disorder: efficacy, tolerability, and discontinuation. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol*. 2000; 10: 79 – 90.

23. Buitelaar JK, Willemsen-Swinkels SH. Autism: current theories regarding its pathogenesis and implications for rational pharmacotherapy. *Paediatr. Drugs* 2000; 2: 67 - 81.

24. Lam KS, Aman MG, Arnold LE. Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Res. Dev. Disabil*. 2006; 27: 254 - 89.

25. Herrmann WM, Stephan K. Efficacy and clinical relevance of cognition enhancers. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 1991; 5: S7 - 12.

26. Polleux F, Lauder JM. Toward a developmental neurobiology of autism. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev*. 2004; 10: 303 - 17.

27. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J. Nutr*. 2000; 130: 1007S - 15S.

28. Manent JB, Represa A. Neurotransmitters and brain maturation: early paracrine actions of GABA and glutamate modulate neuronal migration. *Neuroscientist*. 2007; 13: 268 – 79.

29. Barnby G, Abbott A, Sykes N, Morris A, Weeks DE, Mott R, Lamb J, Bailey AJ, Monaco AP. Candidate-gene screening and association analysis at the autism-susceptibility locus on chromosome 16p: evidence of association at GRIN2A and ABAT. *Am. J. Hum. Genet*. 2005; 76: 950 – 66.

30. Serajee FJ, Zhong H, Nabi R, Huq AH. The metabotropic glutamate receptor 8 gene at 7q31: partial duplication and possible association with autism. *J. Med. Genet.* 2003; 40: e42.

31. Purcell AE, Jeon OH, Zimmerman AW, Blue ME, Pevsner J. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurol*. 2001; 57: 1618 – 28.

32. Derkach VA, Oh MC, Guire ES, Soderling TR. Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nat. Rev*. 2007; 8: 101 – 13.

33. Levitt P, Eagleson KL, Powell EM. Regulation of neocortical interneuron development and the implications for neurodevelopmental disorders. *Trends Neurosci.* 2004; 27: 400 – 6.

34. Casanova MF, Buxhoeveden D, Gomez J. Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for autisim. *Neuroscientist* 2003; 9: 496 – 507.

35. Cubells JF. Targeting the glutamate system in the treatment of autistic spectrum disorders. *Curr. Psychiatry Rep*. 2007; 9: 131.

36. Blaylock RL, Strunecka A. Immune-glutamatergic dysfunction as a central mechanism of the autism spectrum disorders. *Curr. Med. Chem*. 2009; 16: 157 - 70.

37. Carlsson ML. Hypothesis: is infantile autism a hypoglutamatergic disorder? Relevance of glutamate - serotonin interactions for pharmacotherapy. *J. Neural Transm*. 1998; 105: 525 - 35.

38. RL Blaylock, M Jackson.The central role of excitotoxicity in autism spectrum disorders. *J. AM. Nutraceutical ASSOC*. 2003; 6. Retrieved July 7, 2007.

39. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiol*. 2006; 13: 171 - 81.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]

40. Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteinsare reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol. Psychiatry* 2002; 52: 805 – 10.

41. Gudarzi SS, Yasamy M, Akhondzadeh S. Cyproheptadine in treatment of autism. *Eur. Psychiatry* 2002; 17 (4): 230 - 1.

42. Sperner-Unterweger B. Immunological Aetiology of Major Psychiatric Disorders: Evidence and Therapeutic Implications. *Drugs* 2005; 65: 1493 - 520.

43. Davis KL, Charney D, Coylle JT, Nemerof C. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. Lippincott, Williams and wilkin. Philadelphia. 2002, pp: 140 – 45.

44. Richdale AL. Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention. *Dev. Med. Child. Neurol*. 1999; 41: 60 - 6.

45. Harteveldt, Buitelaar. autism: role of drug treatment and a guide to its use.*CNS Drugs* 1996; 8: 227 – 36.

46. Malone RP, Maislin G, Choudhury MS, Gifford C, Delaney MA. Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short- and long-term safety and effectiveness. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2002; 41: 140 - 7.

47. Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2001; 40: 887 - 94.

48. Akhondzadeh S. Hippocampal synaptic plasticity and cognition. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1999; 24 (4): 241 - 8.

49. Akhondzadeh S, Stone TW. Interaction between adenosine and GABAA receptors on hippocampal neurones. *Brain Res*. 1994; 665 (2): 229 - 36.

50. Akhondzadeh S, Abbasi SH. Herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis Other Demen*. 2006; 21 (2): 113 - 8.

51. Akhondzadeh S, Fallah J, Mohammadi MR, Imani R, Mohammadi M, Salehi B, Ghanizadeh A, Raznahan M, Mohebbi-Rasa S, Rezazadeh SA, Forghani S. Double-blind placebo-controlled trial of pentoxifylline added to risperidone: effects on aberrant behavior in children with autism. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2010; 34: 32 - 6.

52. Birmaher B, Quintana H, Greenhill LL. Methylphenidate treatment of hyperactive autistic children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1988; 27: 248 - 51.

53. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficithyperactivity disorder. *J. Autism De. Disord*. 2000; 30: 245 - 55.

54. Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, Ghelichnia HA. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 2008; 39: 237 - 45.

55. Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Autism Dev. Dis*ord. 2001; 31: 175 - 81.

56. Mazzone L, Ruta L. Topiramate in children with autistic spectrum disorders. *Brain Dev*. 2006; 28: 668.

57. Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Sahraian A, Tabrizi M, Rezazadeh SA, Akhondzadeh S. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 2010; 34 (7): 1269 - 72.

58. Werneke U, Turner T, Priebe S. Complementary medicines in psychiatry: review of

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]

effectiveness and safety. *Br. J. Psychiatry* 2006; 188: 109 - 21.

59. Smith TC, Ryan MA, Smith B, Reed RJ, Riddle JR, Gumbs GR, Gray GC59. Complementary and alternative medicine use among US Navy and Marine Corps personnel. *BMC Complement. Altern. Med.* 2007; 7: 16.

60. DeFeudis FV, Drieu K60. Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr. Drug Targets* 2000; 1: 25 - 58.

61. Hechtman L. Attention –deficit / Hyperactivity disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA. Comprehensive text book of psychiatry. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005.

62. Noorbala AA, Akhondzadeh S62. Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder: Etiology and Pharmacotherapy. *Arch. Iran Med.* 2006; 9: 374 - 80.

63. Himi T, Saito H, Nishiyama N63. Effect of ginseng saponins on survival of cerebral cortex neurons in cell cultures. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo). 1989; 37: 481 – 4.

64. Garg RK, Nag D, Agrawal A. A double blind placebo controlled trial of ginkgo biloba extract in acute cerebral ischaemia. *J. Assoc. Physicians India*. 1995; 43: 760 - 3.

65. Huguet F, Drieu K, Piriou A. Decreased cerebral 5-HT1A receptors during ageing: Reversal by *Ginkgo biloba* extracts (EGb 761). *J. Pharm. Pharmacol.* 1994; 46: 316 - 8.

66. White HL, Scates PW, Cooper BR. Extracts of *Ginkgo biloba* leaves inhibit monoamine oxidase. *Life Sci.* 1996; 58: 1315 - 21.

67. Ramassamy C, Naudin B, Christen Y, Clostore F, Costeatin J. Prevention by Ginko biloba extract and trolox of the decrease in synaptosomal dopamine or serotonin uptake; following incubation. *Biochem. Pharmacol*. 1992; 44: 3345 - 401.

68.68. Burns NR, Bryan J, Nettelbeck T. *Ginkgo biloba*: no robust effect on cognitive abilities or mood in healthy young or older adults. *Hum. Psychopharmacol*. 2006; 21: 27 - 37.

69. Wang YS, Xu L, Ma K, Wang S, Wang JJ. Protective effects of Ginkgo biloba extract 761 against glutamate-induced neurotoxicity in cultured retinal neuron. *Chin. Med. J.* (Engl). 2005; 118: 948 - 52.

70. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, Vauth C, Willich SN. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr. 2010; 10: 14.

71. Sierpina VS, Wollschlaeger B, Blumenthal M. *Ginkgo biloba*. *Am. Fam. Physician*. 2003; 68: 923 - 6.

72. Chan E. The role of complementary and alternative medicine in attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Dev. Behav. Pediatr*. 2002; 23: S37 - 45.

73. Niederhofer H. First preliminary results of an observation of Ginkgo Biloba treating patients with autistic disorder. *Phytother. Res.* 2009 Nov; 23 (11): 1645 - 6.

74. Hasanzadeh E, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Rezazadeh SA, Tabrizi M, Rezaei F, Akhondzadeh S. A Double-Blind Placebo Controlled Trial of Ginkgo biloba Added to Risperidone in Patients with Autistic Disorders. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 2012 (DOI: 10.1007/s10578-012-0292-3).

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.1.9]