

## ประสาทชีววิทยาและปัจจัยด้านพันธุกรรมของโรคสมาธิสั้น

## Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder

ภิญญารีย์ วงศ์อนันต์, พ.บ., จรรยาพร เจียมเจริญกุล, พ.บ., บุรนาถ รุ่งลักษมีศรี, พ.บ.  
Pinnaree Wonganan, M.D., Janyaporn Jiamjaroenkul, M.D.,  
Buranat Runglaksameesri, M.D.

โรงพยาบาลยุวประสาทไวทโยปถัมภ์ กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข อำเภอเมือง จังหวัดสมุทรปราการ 10270  
Yuwaprasart Waithayopatham Child and Adolescent Psychiatric Hospital, Muang, Samutprakarn 10270, Thailand.

### บทคัดย่อ

สาเหตุปัจจัยด้านพันธุกรรมและประสาทชีววิทยามีด้วยกันหลายปัจจัย ได้แก่ ความผิดปกติของยีน, ระดับสารสื่อประสาทผิดปกติและลักษณะผิดปกติของสมองทั้งด้านกายภาพและการทำงาน นอกจากนี้ความผิดปกติส่งผลต่อเนื่องกันตั้งแต่ความผิดปกติของยีนไปจนถึงการทำงานของสมอง ดังนั้น สาเหตุด้านปัจจัยพันธุกรรมและประสาทชีววิทยาของโรคสมาธิสั้นพบว่ามีผลอย่างมาก ไม่น้อยไปกว่าปัจจัยด้านจิตสังคมและสิ่งแวดล้อม จากอดีตถึงปัจจุบันมีการค้นคว้าเพิ่มเติมมากขึ้นโดยใช้เทคโนโลยีเข้ามาร่วมด้วย บทความนี้ได้รวบรวมองค์ความรู้เรื่องสาเหตุปัจจัยด้านพันธุกรรมและประสาทชีววิทยาของโรคสมาธิสั้นตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ข้อจำกัดของบทความคือศึกษาเฉพาะการศึกษาเฉพาะบทความที่ไม่เสียค่าใช้จ่ายในการค้นคว้า นอกจากนี้ผู้ค้นคว้าใช้คำวินิจฉัยทาง DSM5 ซึ่งเป็นที่นิยมมากกว่าในปัจจุบันเป็นหลัก จึงอาจมีข้อมูลจำกัดบางประการ ซึ่งอาจต้องวิจัยศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

**คำสำคัญ:** สมาธิสั้น; ประสาทชีววิทยา; พันธุกรรม

### ABSTRACT

Factor of neurobiology ADHD consisted of several factors; such as, mutation of genes, disequilibrium of dopamine levels, and both structural and functional abnormalities of the brain. Even the smallest change in gene mutation can cause more complex problems; thus, the factor of neurobiology ADHD is one important cause that impacts ADHD children;

Corresponding author: Pinnaree Wonganan, M.D.

Yuwaprasart Waithayopatham Child and Adolescent Psychiatric Hospital,  
Muang, Samutprakarn 10270, Thailand.

E-mail: pinny\_khaofang@hotmail.com

doi: 10.31584/psumj.2022252616

<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/PSUMJ/>

PSU Med J 2022;2(3):137-150

Received 25 November 2021

Revised 30 April 2022

Accepted 4 May 2022

Published online 28 September 2022

such as, psychosocial and environmental factors. Presently, technologies have become more helpful in research. The limitations of this study included that only free access papers were included, and that the, diagnosis in DSM V were used as search terms instead of ICD system, because of up-to-date popularity. Hence, there might have been some data missed via this searching strategy. Therefore, further studies should include these in the future.

**Keywords:** ADHD; neurobiology; genetics

## บทนำ

โรคสมาธิสั้น หรือ attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) เป็นโรคที่พบมากขึ้นในปัจจุบัน จากงานวิจัยในปี พ.ศ. 2560 ทั่วโลกพบความชุกเฉลี่ยร้อยละ 5<sup>1</sup> แต่ค่ามากที่สุดพบได้ถึงร้อยละ 7 ซึ่งแนวโน้มใกล้เคียงในปี พ.ศ. 2550 คือร้อยละ 5.29<sup>2</sup> ส่วนในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2550 มีงานวิจัยศึกษาความชุกในกรุงเทพมหานครพบโรคสมาธิสั้นร้อยละ 6.5<sup>3</sup> ในปี พ.ศ. 2556 จากการเก็บข้อมูลวิจัยศึกษาโรงเรียนทุกภูมิภาคพบอัตราความชุกมากขึ้นถึงร้อยละ 8.1<sup>4</sup> ดังนั้นโรคสมาธิสั้นเป็นโรคที่มีความสำคัญมากขึ้นเรื่อย ๆ ในปัจจุบัน ลักษณะอาการของโรคสมาธิสั้นพบได้หลายอาการร่วมกัน ได้แก่ กลุ่มอาการซน อยู่ไม่นิ่ง (hyperactive) กลุ่มอาการขาดสมาธิ (inattentive) และกลุ่มอาการหุนหันพลันแล่น (impulsive) ซึ่งอาการของโรคสมาธิสั้นเหล่านี้ย่อมส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตของตัวผู้ป่วยทั้งในด้านการเรียน การทำงานและการใช้ชีวิตในสังคมร่วมกับผู้อื่น นอกจากนี้ อาจมีโรคทางจิตเวชอย่างอื่นที่เป็นผลตามมาด้วยหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม (consequences) เช่น โรคซึมเศร้า (major depressive disorder) พบร่วมได้สูงถึงร้อยละ 18.6<sup>5</sup> โรควิตกกังวล (anxiety disorder) พบร่วมได้สูงถึงร้อยละ 47.1 ในวัยผู้ใหญ่<sup>6</sup> ดังนั้นการตระหนักถึงความสำคัญของโรคสมาธิสั้นนั้นจึงมีความสำคัญ ปัจจุบันนี้โรคสมาธิสั้นบุคคลทั่วไปรู้จักและเข้ารับการรักษาเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับในอดีต ส่วนในวงการแพทย์แม้จะรู้จักโรคนี้มานานแต่แพทย์ส่วนมากทราบถึงการรักษามากกว่าสาเหตุของการเกิดของโรค เช่น การใช้ยาชนิดต่าง ๆ การปรับพฤติกรรม การจัดสิ่งแวดล้อมให้เหมาะสม เป็นต้น ความจริงแล้วหากพิจารณาอย่างถี่ถ้วนมากขึ้น การทราบถึงสาเหตุของโรคสมาธิสั้นมีความสำคัญไม่น้อยไปกว่าการรักษา เพราะทำให้สามารถเข้าใจอาการของผู้ป่วยได้ดีขึ้น เข้าใจกลไกการเกิดโรคมามากขึ้นและที่สำคัญเมื่อทราบ

สาเหตุที่ชัดเจนมากขึ้นย่อมส่งผลต่อการรักษาที่ดีขึ้นตามลำดับ สาเหตุของการเกิดโรคสมาธิสั้นนั้นเชื่อกันว่ามีหลายสาเหตุ ซึ่งมีทั้งปัจจัยที่มีอยู่เดิม (predisposing factor) ปัจจัยกระตุ้น (precipitating factor) และปัจจัยที่ยังทำให้อาการนั้นคงอยู่ (perpetuating factor) ได้แก่ ปัจจัยด้านพันธุกรรม (genetic factor) ปัจจัยด้านประสาทชีววิทยา (neurobiological factor) ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม (environment factor) และปัจจัยด้านจิตสังคม (psychosocial factor)<sup>7</sup> ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมนั้นเกิดได้ตั้งแต่ระหว่างการตั้งครรภ์ของมารดา ทั้งการสูบบุหรี่<sup>8,9</sup> การดื่มสุรา<sup>10,11</sup> ความเครียดระหว่างการตั้งครรภ์ของมารดา<sup>12</sup> และการได้รับสารพิษที่อยู่ในครรภ์ เช่น ตะกั่ว<sup>13</sup> รวมทั้งปัจจัยระหว่างการคลอดและปัจจัยสิ่งแวดล้อมระหว่างการเจริญเติบโต ทั้งการเจ็บป่วยในวัยเด็ก เช่น โรคหัวใจแต่กำเนิด<sup>14</sup> การบาดเจ็บทางสมอง<sup>15-17</sup> การได้รับสารพิษต่าง ๆ เป็นต้น ส่วนปัจจัยด้านจิตสังคมเกิดได้จากการได้รับการดูแลที่ไม่เหมาะสม<sup>18</sup> การถูกทอดทิ้ง<sup>9</sup> แต่ทั้งนี้การมีสาเหตุใดเพียงสาเหตุหนึ่งไม่สามารถชี้ชัดได้ว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคสมาธิสั้น บางครั้งอาจมีหลายปัจจัยร่วมกัน ทั้งด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม หรือบางครั้งอาจเป็นเพียงอาการที่คล้ายโรคสมาธิสั้นก็เป็นได้ จึงต้องหาข้อมูลเฉพาะบุคคลเพิ่มเติมต่อไป ทั้งปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมและจิตสังคมมีการทำวิจัยมาตลอดตั้งแต่ในอดีต ส่วนปัจจัยด้านพันธุกรรมและประสาทชีววิทยามีการค้นคว้าและศึกษาเพิ่มขึ้นมาก มีการรวบรวมองค์ความรู้ค้นพบหลักฐานมากขึ้น เนื่องจากต้องการตอบสมมติฐานที่ว่าโรคสมาธิสั้นนั้นเกิดจากปัจจัยภายในตัวผู้ป่วยร่วมด้วย ไม่ได้มาจากปัจจัยภายนอกด้านสิ่งแวดล้อมหรือจิตสังคมเพียงอย่างเดียว การศึกษาด้านพันธุกรรมและประสาทชีววิทยานั้นจึงมีความสำคัญมากเพราะทำให้ทราบกลไกสาเหตุของการเกิดโรคสมาธิสั้นได้มากขึ้น เข้าใจอาการของโรคสมาธิสั้นได้ดีขึ้น รวมทั้งหากอนาคตมีการศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติมจากองค์ความรู้

ที่มีอยู่ในปัจจุบันของปัจจัยด้านนี้เพิ่มมากขึ้น อาจค้นพบการรักษาที่เฉพาะเจาะจงมากขึ้น เช่น ยาตัวใหม่ หรือเทคโนโลยีต่าง ๆ ที่สามารถรักษาโรคได้ดียิ่งขึ้น ปัจจัยทางด้านพันธุกรรมและประสาทชีววิทยาหมายถึงปัจจัยที่เกิดจากโครงสร้าง การเจริญเติบโตและการทำงานของระบบประสาท ตั้งแต่ระดับเล็กอย่างยีน (gene) ไปจนถึงสมองและการทำงานร่วมกันเป็นเครือข่ายของระบบประสาท ได้แก่ ด้านพันธุกรรม (genetics) ด้านสารเคมีวิทยาหรือสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ด้านกายภาควิทยาศาสตร์หรือด้านโครงสร้าง (neuroanatomy) ด้านการเจริญพัฒนาของระบบประสาท (neurodevelopment) และด้านการทำงานของระบบประสาท (functional anatomy) ในบทความนี้จะกล่าวจากองค์ประกอบที่เล็กสุดตั้งแต่ยีน สารสื่อประสาท ไปจนถึงโครงสร้างของสมอง เนื่องจากหากยีนมีความผิดปกติสามารถส่งผลกระทบต่อความผิดปกติของการหลั่งสารสื่อประสาท และเมื่อสารสื่อประสาทมีระดับผิดปกติย่อมส่งผลกระทบต่อกลไกทางประสาท ทำให้เกิดผลกระทบต่อการประมวลผลการทำงานของสมองส่วนต่าง ๆ เช่น สมองคอร์เทกซ์ลี้หน้าผากส่วนหน้า (prefrontal cortex) ปมประสาทฐาน (basal ganglia) และสมองน้อย (cerebellum) ซึ่งส่งผลกระทบต่อการทำงานด้านทักษะการบริหารจัดการ (executive function) และแรงจูงใจ (motivation) โดยผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจะมีความบกพร่องในด้านนี้และสามารถแสดงออกอาการจน อยู่ไม่นิ่ง ขาดสมาธิได้ และหุ่นยนต์พลันเล่นได้ อธิบายจากตัวอย่างแผนภาพข้างล่างนี้จะเห็นได้ว่าปัจจัยในด้านพันธุกรรมและประสาทชีวภาพมีเกี่ยวข้องกันเกือบทั้งหมด หากผิดปกติ ณ จุดใดย่อมส่งผลกระทบต่อส่วนอื่นได้ **รูปที่ 1**

บทความนี้ได้รวบรวมองค์ความรู้เรื่องสาเหตุปัจจัยด้านพันธุกรรมและประสาทชีววิทยาของโรคสมาธิสั้นตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน โดยวิธีการคัดเลือกเอกสารทางวิชาการตั้งแต่ปี พ.ศ.2539 ถึงปัจจุบันที่เกี่ยวกับสาเหตุปัจจัยด้านพันธุกรรมและประสาทชีววิทยาจากคำสืบค้นคือ Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), genetics, neurobiology, prevalence, reward circuit, prefrontal, executive functions และ default mode network จากฐานข้อมูล pubmed, scihub และหนังสือทางวิชาการ คัดเลือกบทความที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคสมาธิสั้นและสาเหตุปัจจัยด้านพันธุกรรมและประสาทชีววิทยา ผลลัพธ์คือสืบค้นได้ 1,678 บทความ คัดเลือกมาวิเคราะห์ 74 บทความโดยคัดเลือกจาก

บทความวิชาการภาษาอังกฤษที่ตีพิมพ์ไม่เกิน 30 ปีย้อนหลัง และเป็นบทความที่ไม่มีค่าใช้จ่ายในการเข้าถึงบทความ

## 1. ด้านพันธุกรรม

ปัจจุบันพบว่าสาเหตุจากพันธุกรรมส่งผลต่อการเกิดโรคสมาธิสั้นอย่างมาก<sup>19</sup> เนื่องจากงานวิจัยพบว่าพี่น้องสายเลือดเดียวกันพบอัตราการเกิดโรคสมาธิสั้นมากกว่าพี่น้องต่างสายเลือด<sup>20,21</sup> โดยพบว่าโรคสมาธิสั้นมาจากพันธุกรรมได้มากถึงร้อยละ 76 และพบได้สูงถึง 4-5 เท่าในทายาทใกล้ชิด (first degree) นอกจากนี้ในฝาแฝดไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twin) พบอัตราที่สูงกว่าฝาแฝดไข่คนละใบ (dizygotic twin)<sup>22</sup>

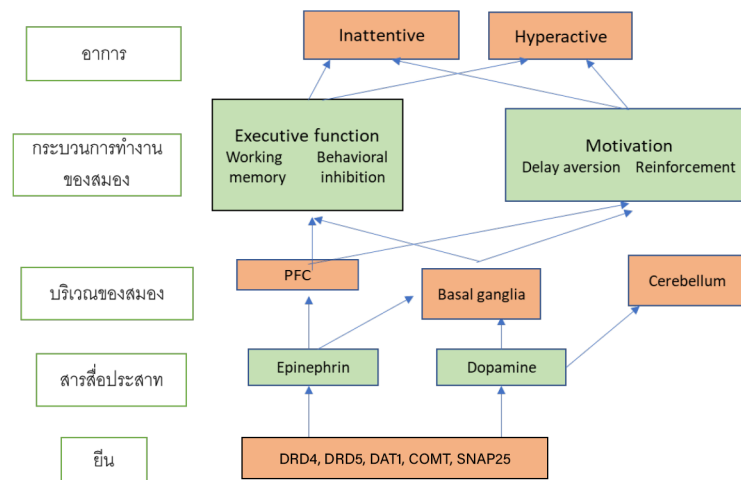
เมื่อมีการค้นพบว่าพี่น้องสายเลือดเดียวกันมีโอกาสการเกิดโรคสมาธิสั้นมากกว่าพี่น้องต่างสายเลือด จึงมีการศึกษาที่เจาะลึกมากขึ้นในระดับการสืบทอดทางพันธุกรรม นั่นคือ ยีน ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคสมาธิสั้นมีด้วยกันหลายยีน ลักษณะของยีนที่ผิดปกติของโรคสมาธิสั้นมักเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งสารสื่อประสาท โดยเฉพาะโดพามีน (dopamine) ซึ่งเป็นสารเคมีในระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคสมาธิสั้น ซึ่งจะกล่าวต่อไป ยีนที่ค้นพบที่มีความผิดปกติได้แก่ ยีน dopamine D4 receptor gene (DRD4)<sup>24</sup>, ยีน dopamine D5 receptor gene (DRD5)<sup>25</sup>, ยีน dopamine transporter gene (SLC6A3, DAT1)<sup>26</sup> ยีน catechol-o-methyltransferase (COMT)<sup>27</sup> และ ยีน synaptosomal-associated protein of 25kDa (SNAP25)<sup>28</sup> โดยยีนที่มีการค้นพบมากที่สุดว่าเกี่ยวข้องคือ ยีน DRD4

### 1.1 ยีน DRD4

ยีน DRD4 เป็นยีนที่เป็นสาเหตุของโรคสมาธิสั้นมากที่สุด จากการเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนนี้ DRD4 เป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซม 11p15.5 ความผิดปกติเกิดจากการทำซ้ำของนิวคลีโอไทด์ (variable number tandem repeat polymorphism) ที่ลำดับนิวคลีโอไทด์ที่ 3 (exonIII) ของยีน ทำให้มีการผลิตซ้ำของแอลลีล (allele) ถึง 7 ครั้ง<sup>20,23</sup> ซึ่งส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการเรียนรู้ (cognitive performance) ได้<sup>24</sup>

### 1.2 ยีน DRD5

ยีน DRD5 เป็นยีนอยู่บนโครโมโซมที่ 4p15.1-15.3 ความผิดปกติเกิดจากมีการวนการทำซ้ำของนิวคลีโอไทด์ในรูปแบบไมโครแซทเทลไลท์ (microsatellite) และซิงเกิลนิวคลีโอไทด์โพลีมอร์ฟิซึม (single nucleotide polymorphism)



DRD4 = dopamine D4 receptor gene; DRD5 = dopamine D5 receptor gene; DAT1 = dopamine transporter gene; COMT = Catechol-O-Methyltransferase; SNAP25 = Synaptosomal-Associated protein of 25kDa

**รูปที่ 1** แสดงปัจจัยสาเหตุด้านพันธุกรรมและประสาทชีววิทยาของโรคสมาธิสั้น<sup>19</sup>

ของ 146-bp แอลลีล<sup>20</sup> เมื่อยีนนี้ผิดปกติส่งผลต่อและค้นพบว่ามันเกี่ยวข้องกับอาการขาดสมาธิของโรคสมาธิสั้นได้<sup>24,25</sup>

### 1.3 ยีน SLC6A3, DAT1

ยีน DAT1 เป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซม 5p13.3 เมื่อเกิดความผิดปกติจากการทำซ้ำของนิวคลีโอไทด์ โดยทำซ้ำมากถึง 10 ครั้งบริเวณ 480-bp แอลลีลจะทำให้ยีนผิดปกติไป<sup>20,25</sup> หน้าที่ของยีนนี้จะเกี่ยวข้องกับการเก็บสารสื่อประสาทโดพามีนนำไปใช้ใหม่ในบริเวณเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ (presynaptic cleft) ดังนั้นเมื่อยีนผิดปกติส่งผลให้ระดับโดพามีนไม่สมดุล ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคสมาธิสั้น ส่วนใหญ่พบกลุ่มอาการนอนไม่หลับ และกลุ่มอาการหุนหันพลันแล่นขาดการควบคุมตนเอง<sup>24,27</sup>

### 1.4 ยีน COMT

ยีน COMT เป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซม 22q11.2 ความผิดปกติเกิดจากการทำซ้ำของนิวคลีโอไทด์ที่ยีนทำให้การทำงานของเอนไซม์ (enzyme) COMT ที่เพิ่มขึ้น โดยเอนไซม์ที่เพิ่มขึ้นจะมีหน้าที่ย่อย (catalyze) สารสื่อประสาทโดพามีนและสารสื่อประสาทนอร์อิพิเนฟริน (norepinephrine) ทำให้ระดับสารสื่อประสาทผิดปกติไป ส่งผลให้เกิดโรคสมาธิสั้นได้<sup>20,28</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าการผิดปกติของยีนนี้มักเกี่ยวข้องกับโรคสมาธิสั้นที่มีโรคพฤติกรรมเกราะคล้ายอัมพาต (conduct behavior) ร่วมด้วย<sup>24,29</sup>

### 1.5 ยีน SNAP25

ยีน SNAP25 เป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซมที่ 2p12-p11.2 ความผิดปกติเกิดจากเกิดซึ่งเกิดนิวคลีโอไทด์โพลีมอร์ฟิซึมที่ยีน<sup>30</sup> ซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการปล่อยสารสื่อประสาท เมื่อการหลั่งสารสื่อประสาทผิดปกติในยีนนี้มักส่งผลให้เกิดอาการนอนไม่หลับของโรคสมาธิสั้นได้<sup>20,31</sup> และมักพบในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นที่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย<sup>24</sup>

## 2. ด้านสารสื่อประสาท

จากข้างต้นความผิดปกติของยีนสามารถทำให้การหลั่งสารสื่อประสาทหรือระดับสารสื่อประสาทผิดปกติได้ซึ่งส่งผลต่อการเกิดโรคสมาธิสั้น โดยสารสื่อประสาทที่สำคัญของโรคนี้มีด้วยกัน 2 ชนิด ได้แก่ โดพามีน และนอร์อิพิเนฟริน แต่ในบทความนี้จะกล่าวถึงโดพามีนเป็นหลัก

### ระบบการหลั่งสารสื่อประสาทโดพามีน (dopaminergic system)

กระบวนการทำงานของสารโดพามีนมีความเกี่ยวข้องกับโรคสมาธิสั้นอย่างมาก เนื่องจากระบบรางวัล (reward network) มีสารโดพามีนเป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญในวงจร และมีผลต่อบริเวณสมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า เมื่อสารสื่อประสาทโดพามีนหลั่งออกจากเซลล์ประสาทส่วนต้น (presynaptic neuron) จะมีตัวรับ (receptor) สารสื่อประสาท

ที่บริเวณเซลล์ประสาทส่วนปลาย (post synaptic neuron) นั่นคือ D1,D2,D3 ตัวรับและจะมีตัวพาโดพามีนกลับอยู่ที่บริเวณช่องว่างระหว่างเซลล์ประสาท (synaptic cleft) คือ โดพามีน ทรานสปอร์ต (the dopamine transporter)<sup>30</sup>

ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจะมีส่วนใดส่วนหนึ่งทำงานผิดปกติ ส่งผลให้ระดับโดพามีนผิดปกติ เช่น มีการเพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาทโดพามีน มีตัวรับที่เพิ่มขึ้นหรือลดลง หรือมีการพาสกลับ (reuptake) ของสารสื่อประสาทโดพามีนมากขึ้น ส่งผลต่อเมโซคอร์ติคอล พาร์ธเวย์ (mesocortical pathway) ที่ใช้สารสื่อประสาทโดพามีนส่งสัญญาณจากบริเวณเวนทาล เทคเมนดัล (ventral tegmental area) ไปยังบริเวณสมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้าโดยตรง ส่งผลต่อกระบวนการเรียนรู้ (cognitive function) นอกจากนี้สารสื่อประสาทโดพามีนยังมีผลต่อแรงจูงใจในระบบรางวัล อีกด้วย ซึ่งส่งผลต่ออาการขาดสมาธิของผู้ป่วยสมาธิสั้น<sup>31-33</sup> ดังจะกล่าวต่อไป

## 2.1 ทฤษฎีการเปลี่ยนแปลงเชิงพลวัต (dynamic development theory)

ทฤษฎีนี้กล่าวถึงระดับของโดพามีนมีระดับน้อยกว่าปกติ ทั้งจากสาเหตุที่สารโดพามีนหลั่งน้อยกว่าปกติหรือมีการเพิ่มขึ้นของการกลับคืนของโดพามีนบริเวณเซลล์ประสาทก่อนไซแนปส์ ซึ่งส่งผลให้ระดับโดพามีนต่ำกว่าปกติ ส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบประสาทที่ใช้สารโดพามีน ได้แก่ เมโซคอร์ติคอล พาร์ธเวย์ส่งผลทำให้เกิดอาการขาดสมาธิ หุนหันพลันแล่น เมโซลิมบิก พาร์ธเวย์ (mesolimbic pathway) ส่งผลต่อการเกิดแรงเสริมที่ช้า (delay reinforcement) และไนโตรสโตอะตอล พาร์ธเวย์ (nigrostriatal pathway) ทำให้มีผลต่อความจำและมือการรุ่มง่ามซึ่งเป็นลักษณะของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นได้<sup>33,34</sup>

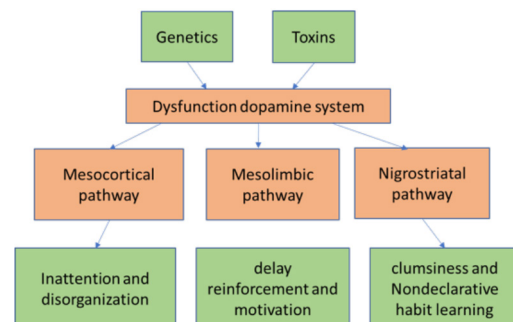
### รูปที่ 2

ในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นมีแรงส่งเสริมที่ช้า เนื่องจากจากระดับโดพามีนน้อยกว่าคนปกติจึงใช้เวลาในการเกิดแรงส่งเสริมที่นานกว่า เมื่อนำมาเทียบกับคนปกติระดับแรงส่งเสริมที่เกิดขึ้นจะน้อยกว่าอย่างเห็นได้ชัด รวมไปถึงช่วงถึงระยะเวลาการเกิดขึ้นช้ากว่าด้วย แต่ด้วยเหตุนี้ทำให้มีช่วงกว้าง (window period) ทำให้ช่วงระยะเวลาหนึ่งที่ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจะตอบสนองต่อรางวัลที่ได้มาอย่างทันทีโดยสูงขึ้นอย่างชัดเจนทันทีที่เกือบเท่าคนปกติ<sup>33-35</sup> **รูปที่ 3**

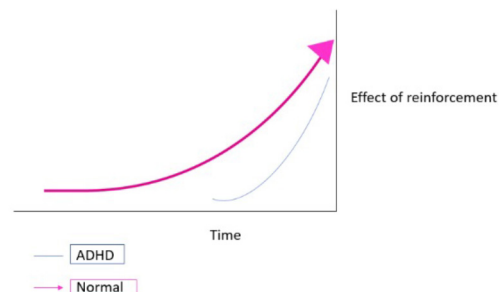
## 2.2 ทฤษฎีการส่งผ่านโดพามีนบกพร่อง (dopamine transfer deficit theory)

ทฤษฎีนี้ต่างจากทฤษฎีแรกคือผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นมีระดับโดพามีนที่ปกติ เพียงแต่การตอบสนองในการเกิดแรงเสริมของผู้ป่วยที่เป็นโรคสมาธิสั้นเปลี่ยนไป กล่าวคือ เกิดการคาดการณ์ล่วงหน้าในการปล่อยกระแสไฟฟ้าของเซลล์ประสาทชนิดโดพามีน (anticipatory dopamine cell firing) ถูกรบกวนทำให้ส่งผลต่อระบบรางวัล<sup>31,36</sup>

คนปกติและผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นเมื่อมีรางวัลที่ได้มาโดยไม่คาดการณ์ (unexpected reward) จะมีระดับของการคาดการณ์ล่วงหน้าในการปล่อยกระแสไฟฟ้าของเซลล์ประสาทชนิดโดพามีนที่เท่ากันในระดับที่สูง แต่เมื่อคนปกติมีการคาดการณ์ว่าจะได้รับรางวัลในอนาคต (early-in learning) ระดับการปล่อยกระแสไฟฟ้าของเซลล์ประสาทชนิดโดพามีน (dopamine firing) ของการตอบสนองจะขึ้นมาระดับหนึ่ง ระดับนั้นจะต่ำกว่าตอนที่ได้รางวัลจริง ๆ แต่ไม่ได้



**รูปที่ 2** แสดงเส้นทางการทำงานของสารสื่อประสาทโดพามีน<sup>35</sup>



**รูปที่ 3** ภาพแสดงการเปรียบเทียบของระดับแรงส่งเสริม (reinforcement) ระหว่างคนปกติและผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น<sup>35</sup>

ต่ำกว่ากันมากนัก ในขณะที่ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น การคาดการณ์ล่วงหน้าของการเกิดการคาดการณ์ล่วงหน้าในการปล่อยกระแสไฟฟ้าของเซลล์ประสาทชนิดโดพามีนของรางวัลในอนาคตจะต่ำกว่าตอนที่ได้รับรางวัลจริงมากกว่าคนปกติ กล่าวคือการได้รางวัลจริง ๆ ถึงจะส่งผลต่อระดับโดพามีนในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น ในทำนองเดียวกันคนปกติเมื่อเกิดการคาดการณ์ว่าจะได้รางวัลแน่นอนเนื่องจากเคยได้มาแล้วเป็นระยะเวลาหนึ่ง (late-in learning) ระดับการคาดการณ์ล่วงหน้าในการปล่อยกระแสไฟฟ้าของเซลล์ประสาทชนิดโดพามีนของคนปกติช่วงการตอบสนองจะสูงขึ้นอย่างชัดเจนแต่เมื่อได้รับรางวัลจริง ๆ แล้วจะไม่มีระดับของการปล่อยกระแสไฟฟ้าของเซลล์ประสาทชนิดโดพามีนเลย นั่นคือคนปกติสามารถเรียนรู้และรับรู้ถึงรางวัลที่จะเกิดขึ้นในอนาคตได้ จึงมีการคาดการณ์ล่วงหน้าของการเกิดการคาดการณ์ล่วงหน้าในการปล่อยกระแสไฟฟ้าของเซลล์ประสาทชนิดโดพามีนสูงขึ้นขณะที่ทราบว่าจะได้รางวัลในอนาคตทันที กลับกันผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นระดับการตอบสนองต่อรางวัลที่ได้มาระยะเวลาหนึ่งจะเหมือนการเรียนรู้ในระยะแรก ไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลง อาจกล่าวได้ว่าผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น จะมีระดับการคาดการณ์ล่วงหน้าของการปล่อยกระแสไฟฟ้าของเซลล์ประสาทชนิดโดพามีนที่สูงขึ้นเมื่อได้รับรางวัลจริง ๆ เท่านั้น ไม่สามารถมีการคาดการณ์ล่วงหน้าในระยะยาวได้ ทฤษฎีนี้จึงคาดว่า การไม่สามารถคาดการณ์ถึง

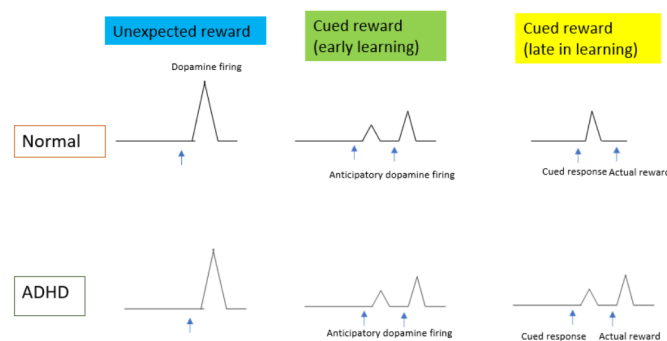
รางวัลที่จะได้ในอนาคตนั้น ทำให้ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นมีอาการขาดสมาธิ หุนหันพลันแล่นได้<sup>33,36,37</sup> รูปที่ 4

## 2.3 ทฤษฎีระฆังคว่ำของระดับโดพามีน (inverted U shape dopamine curve)

ทฤษฎีนี้กล่าวถึงระดับโดพามีนที่มีความสมดุลเป็นสำคัญ ซึ่งระดับที่สมดุลจะส่งผลให้มีการตื่นตัวในระดับที่เหมาะสม สามารถทำงานมีสมาธิจดจ่อได้ ถ้าระดับโดพามีนต่ำส่งผลให้มีความตื่นตัวในระดับที่น้อย ซึ่งอาจแสดงออกมาในอาการขาดสมาธิของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นได้ ส่วนระดับโดพามีนที่มากเกินไปจะทำให้เลยจุดที่มีความตื่นตัวในระดับที่เหมาะสม กล่าวคืออาจมีการตื่นตัวที่มากเกินไป มีภาวะเครียด หรือบางครั้งแสดงออกมาในอาการชุน อยู่ไม่นิ่งของโรคสมาธิสั้นได้<sup>38-40</sup> รูปที่ 5

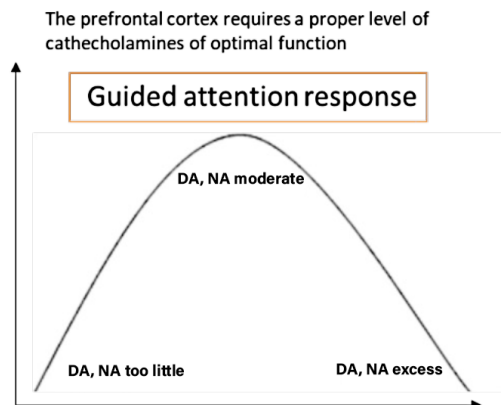
## 3. การทำงานของสมอง

หลังจากที่ได้กล่าวข้างต้นว่าสาเหตุของโรคสมาธิสั้นสามารถเกิดได้จากจุดเริ่มต้นอย่างความผิดปกติของยีน มาจนถึงการทำงานผิดปกติของสารสื่อประสาท ต่อมาจะกล่าวถึงสาเหตุของการทำงานของส่วนที่สำคัญที่สุดของระบบประสาทนั่นคือ สมอง ความผิดปกติของสมองของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นเกิดขึ้นได้หลายแบบ ทั้งลักษณะกายวิภาคของสมองที่ผิดปกติ หรือปริมาตรของเนื้อสมองที่เปลี่ยนไป หรืออาจมี



ADHA = attention deficit hyperactivity disorder

**รูปที่ 4** แสดงการเปรียบเทียบของระดับการปล่อยกระแสไฟฟ้าของเซลล์ประสาทชนิดโดพามีนระหว่างคนปกติและผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น<sup>39</sup>



DA = dopamine; NA = noradrenaline

### รูปที่ 5 แสดงการทำงานของระดับโดพามีนบริเวณสมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า<sup>41</sup>

การเจริญและพัฒนาการของสมองไม่เหมือนคนปกติ รวมทั้งการทำงานของสมองมีประสิทธิภาพไม่เหมือนคนปกติ ในอดีตการศึกษาเรื่องการทำงานของสมองมักศึกษาตามลักษณะกายวิภาคของสมอง สมองส่วนที่ผิดปกติมีหน้าที่อย่างไร แต่ในปัจจุบันมีการค้นคว้าเรื่องระบบเครือข่ายของสมองมากขึ้น สมองส่วนต่าง ๆ ทำงานเชื่อมโยงกัน ไม่ใช่เพียงส่วนใดส่วนหนึ่ง ดังนั้นเมื่อสมองบางส่วนเสียหายอาจกระทบส่วนอื่น ๆ ในเครือข่ายด้วย

#### 3.1 ด้านกายวิภาค

จากการศึกษาสมองของผู้ที่เป็นโรคสมาธิสั้นนั้นส่วนใหญ่มักจะมีปริมาตรของเนื้อสมองที่ลดลงในหลาย ๆ บริเวณด้วยกัน อย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับคนปกติ บริเวณที่เด่นชัดได้แก่ สมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า ปมประสาทฐาน และสมองน้อย ซึ่งส่งผลต่อการทำงานของระบบประสาทและสมองจะกล่าวถึงต่อไป นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นมีเปลือกสมองบางกว่าคนปกติ (cortical thinning) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของอาการจนอยู่ไม่นิ่งและอาการหุนหันพลันแล่น ซึ่งเป็นอาการของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น<sup>41</sup>

การพัฒนาของสมองของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจะมีการพัฒนาที่แตกต่างจากคนปกติ ซึ่งอาจเป็นข้อสังเกตหนึ่งที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรค โดยมีความผิดปกติได้ทั้ง 3 ส่วนของ

สมองทั้งบริเวณเปลือกสมอง (cortical regions) บริเวณใต้เปลือกสมอง (subcortical regions) และสมองน้อย

บริเวณเปลือกสมองของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจะมีการพัฒนาที่ช้ากว่าคนปกติอย่างชัดเจน ในคนปกติความหนาของบริเวณเปลือกสมองจะพัฒนาถึงจุดสูงสุดตั้งแต่อายุ 7.5 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจะพัฒนาสูงสุดที่อายุ 10.5 ปี โดยเฉพาะที่ จะเห็นได้ชัดที่สมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า ซึ่งเป็นส่วนที่แสดงออกด้านกระบวนการการเรียนรู้ การจดจ่อ มีสมาธิและการวางแผน ทำให้ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นมีส่วนนี้ที่บกพร่องไป<sup>7,42</sup>

บริเวณใต้เปลือกสมองของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจะมีขนาดเล็กกว่าคนปกติบริเวณเวนทริล สะโตอะทัม (ventral striatum) จะมีการหดเล็กลง 1.75 มิลลิเมตรต่อทุกสองปี ในขณะที่คนปกติ จะมีขนาดเพิ่ม 0.54 มิลลิเมตรต่อทุกสองปี<sup>43</sup> นอกจากนี้ส่วนที่มีการพัฒนาเล็กกว่าคนปกติ ได้แก่ ดอร์ซัล สะโตอะทัม (dorsal striatum) อมิกดาลา (amygdala) ปมประสาทฐาน (basal ganglion) คอर्टเทจ (caudate) พูตาเมน (putamen) และไฮโปทาลามัส (hypothalamus) ซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องกับระบบรางวัล<sup>44</sup>

สมองส่วนสมองน้อยของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นยังเจริญเติบโตได้ช้าและมีขนาดปริมาตรที่เล็กกว่าคนปกติ<sup>43,45</sup>

##### 3.1.1 สมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า

สมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้าอยู่บริเวณส่วนหน้าสุดของสมองบริเวณหน้าผาก มีความสำคัญเนื่องจากผู้ป่วยสมาธิสั้นพบความบกพร่องบริเวณนี้มากที่สุดหน้าที่หลักคือควบคุมสมาธิ ควบคุมอารมณ์และควบคุมพฤติกรรม<sup>46</sup> การควบคุมสมาธิของสมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า มีบทบาทควบคุมตั้งแต่เริ่มต้นการทำงานคงสมาธิขณะทำงาน โดยทำงานร่วมกับการมองเห็น<sup>47</sup> เมื่อมีความผิดปกติจะเกิดอาการขาดสมาธิของโรคสมาธิสั้นได้ นอกจากนี้ยังมีบทบาทควบคุมพฤติกรรมให้แสดงออกอย่างเหมาะสม รู้จักยับยั้งชั่งใจ โดยที่สมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้าจะส่งสัญญาณไปทำงานร่วมกับปมประสาทฐานและสมองน้อย<sup>39</sup> หากสมองส่วนสมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้าส่งสัญญาณหรือทำงานผิดปกติจะมีพฤติกรรมแสดงออกที่ซน อยู่ไม่นิ่ง หุนหันพลันแล่น ไปจนถึงก้าวร้าวของโรคสมาธิสั้นได้<sup>48</sup> สมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้ายังทำหน้าที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งคือการควบคุม

อารมณ์<sup>49</sup> โดยจะส่งสัญญาณไปยังส่วนอมิกดาลา ไฮโปทาลามัส และนิวเคลียส แอคคัมเบนส์ (nucleus accumbens)<sup>39</sup> หากการทำงานในส่วนนี้บกพร่องจะนำไปสู่การควบคุมอารมณ์ในการควบคุมอารมณ์ การควบคุมกระบวนการคิด ความวิตกกังวล<sup>50</sup> อาจมีอาการไม่โง่ง่าย จุนเจียว เป็นอาการของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นซึ่งมักพบร่วมกับโรคต่อต้าน (oppositional defiant disorder) หรือโรคพฤติกรรมเกรี้ยวกราด (conduct disorder) พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง<sup>39</sup> ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าขนาดสมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้าของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นมีขนาดเล็กกว่าคนปกติจากภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging)<sup>45</sup> รวมทั้งมีการเรียงตัวของสมองส่วนเนื้อขาว (white matter) บริเวณนี้แตกต่างจากคนปกติซึ่งมีผลต่ออาการคงสมาธิ ความจำ และประสิทธิภาพการทำงานอย่างชัดเจน<sup>51</sup> นอกจากนี้มีเส้นทางของระบบประสาทที่สำคัญคือ เมโซคอร์ติคอล พาร์ธเวย์เริ่มต้นส่งสัญญาณมาจากบริเวณเวนทริล เทคเมนทัล ที่สมองส่วนกลาง (midbrain) ซึ่งมีเซลล์ประสาท (neuron) สร้างสารโดพามีนส่งมาที่ สมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า ดังนั้นหากระดับสารโดพามีนผิดปกติส่งผลต่อการทำงานของสมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า ทำให้กระบวนการเรียนรู้ผิดปกติได้<sup>52</sup>

นอกจากนี้สมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า ยังทำงานร่วมกับสมองส่วนอื่น ๆ เช่น ปมประสาทฐาน สมองน้อย สมองกลีบข้าง (parietal cortex) และนิวเคลียส แอคคัมเบนส์ ซึ่งทำงานกันเป็นระบบเครือข่ายของสมองแบบต่าง ๆ ซึ่งจะกล่าวต่อไป<sup>53</sup>

### 3.1.2 ปมประสาทฐาน

ปมประสาทฐานเป็นบริเวณที่มีความสำคัญของโรคสมาธิสั้น เนื่องจากเป็นแหล่งควบคุมและผลิตการหลั่งสารโดพามีนที่สำคัญ ขนาดของปมประสาทฐาน ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นมีขนาดลดลงเมื่อเทียบกับคนปกติ<sup>53,54</sup> ดังนั้นจึงมีผลต่อระดับสารโดพามีน เมื่อระดับสารโดพามีนไม่สมดุลทำให้มีอาการขาดสมาธิของโรคสมาธิสั้นหรือส่งผลต่อทักษะการบริหารจัดการได้ นอกจากนี้ยังทำงานร่วมกับระบบลิมบิก (limbic system) ควบคุมอารมณ์ ความจำ การรับรู้<sup>55</sup> ดังนั้นหากมีความผิดปกติย่อมส่งผลต่อการควบคุมอารมณ์ ความจำได้

### 3.1.3 สมองน้อย

สมองน้อยมีความสำคัญต่อโรคสมาธิสั้นเช่นเดียวกันหน้าที่หลักของสมองน้อย คือควบคุมการทรงตัว การตั้งตัวของกล้ามเนื้อ ข้อต่อ<sup>55</sup> นอกจากนี้ยังมีหน้าที่เกี่ยวกับการรับรู้ การเรียนรู้และวางแผน<sup>56</sup> การศึกษาคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า พบว่าขนาดสมองน้อยของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นมีขนาดเล็กเมื่อเทียบกับคนปกติ<sup>43,45,56</sup> ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจึงสามารถพบอาการง่วงงาม ทรงตัวไม่ได้ หรือกล้ามเนื้อไม่ประสานสอดคล้องกันได้<sup>56</sup> พบว่าสมองน้อยของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นมีระดับความเข้มข้นของตัวขนส่งสารโดพามีน (dopamine transporters) สูงได้ในส่วนหลังใต้ต่อมเวมัส (posterior inferior vermis) ซึ่งอาจส่งผลให้ระดับโดพามีนผิดปกติ ส่งผลต่ออาการขาดสมาธิ การวางแผนของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น<sup>57</sup>

การทำงานของสมองน้อยยังมีความสัมพันธ์กับสมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้าและปมประสาทฐานอีกด้วย กล่าวคือถ้าสมองน้อยของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นผิดปกติ อาจส่งผลต่อการทำงานที่ผิดปกติของส่วนอื่น ๆ ตามมาได้<sup>57</sup>

### 3.2 ด้านระบบการเครือข่ายของสมอง (network)

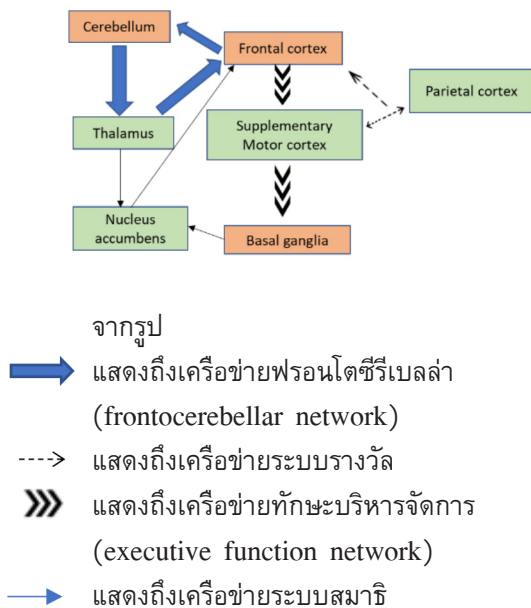
#### รูปที่ 6

จากแผนผังข้างต้นแสดงถึงการทำงานระบบเครือข่ายของสมองมีการทำงานสอดคล้องและส่งผลต่อกันในหลายส่วนของสมอง

#### 3.2.1 เครือข่ายระบบสมาธิ (attention network)

กลไกนี้กล่าวถึงการควบคุมสมาธิของสมองส่วน สมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้าส่งสัญญาณการทำงานไปที่สมองบริเวณอื่นเพื่อควบคุมสมาธิในแบบต่าง ๆ กลไกนี้แบ่งลักษณะการคุมสมาธิ 2 แบบด้วยกัน

ระบบสมาธิบนลงล่าง (top down attention) คือการส่งสัญญาณจากสมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้าไปยังสมองกลีบข้างและสมองกลีบขมับส่วนใน (temporal cortex) เป็นการควบคุมสมาธิแบบมีแบบแผนและเป้าหมายเป็นสำคัญ กล่าวคือสมองจะใช้ประสบการณ์จากอดีตและการคาดการณ์มาประมวลผลในการแสดงออกทางพฤติกรรม ไม่ใช่การรับรู้ผ่านประสาทสัมผัสในขณะนั้นเพียงอย่างเดียว ซึ่งคือการเรียนรู้ไปยังประสาทสัมผัสนั่นเอง เช่น ในการทำงานที่ไม่มีอะไรน่าสนใจเป็นพิเศษ ต้องใช้สมาธิจดจ่อ สมองจะใช้กลไกนี้ในการควบคุมสมาธิ ในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจะกลไกนี้ทำให้



รูปที่ 6 ภาพแสดงการทำงานของเครือข่ายสมอง<sup>55</sup>

ไม่สามารถจดสมาธิได้นาน วอกแวกได้ง่ายหรือไม่สามารถทำงาน คาดการณ์แบบมีแบบแผนหรือเป้าหมาย (planning)<sup>39,49</sup>

ระบบสมาธิล่างขึ้นบน (bottom up attention) คือการส่งสัญญาณจากสมองกลีบข้างและสมองกลีบขมับส่วนในไปยังสมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า กล่าวคือเป็นการรับรู้ผ่านประสาทสัมผัส ณ ขณะนั้น ตัวกระตุ้นต่าง ๆ ที่น่าสนใจรับรู้ผ่านทางการมองเห็น การได้ยิน การดมกลิ่น ได้รับรสหรือสัมผัสผ่านผิวหนัง กระตุ้นให้เกิดความสนใจขึ้นมา ก่อให้เกิดพฤติกรรมขณะนั้น นั่นคือประสาทสัมผัสไปยังการเรียนรู้ ไม่ได้ต้องอาศัยประสบการณ์ที่ผ่านมา เช่น นักบินผ่านตาเข้ามา ได้ยินเสียงฟ้าร้องทางหูหรือกลิ่นโชยผ่านจมูก สมองจึงมีการตอบสนองเกิดขึ้นและแสดงออกต่อสิ่งเร้านั้นนั่นเอง ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นมักไม่ได้เสียหน้าที่นี้<sup>39,49</sup>

### 3.2.2 เครือข่ายระบบรางวัล

เครือข่ายนี้เป็นอีกหนึ่งเครือข่ายที่สำคัญมากของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น เนื่องจากมีผลต่อแรงจูงใจ การทำงานจะส่งสัญญาณจากนิวเคลียส แอคคัมเบ็นซ์<sup>50</sup> ไปยังปมประสาทฐาน เมื่อวงจรนี้ทำงานปกติจะมีแรงส่งเสริม ให้แสดงออกพฤติกรรมต่าง ๆ มีความสุขเมื่อได้รับผลจากสิ่งเร้าหรือตัวกระตุ้นนั้น

และมีแรงจูงใจทำพฤติกรรมอย่างสม่ำเสมอ<sup>59</sup> แต่เมื่อวงจรผิดปกติอาจขาดความยับยั้งใจ มีอาการหุนหันพลันแล่น<sup>31,60,61</sup> การควบคุมอารมณ์ไม่เหมาะสม และยังส่งผลต่อความจำของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นได้ นอกจากนี้ยังพบว่านิวเคลียส แอคคัมเบ็นซ์มีขนาดใหญ่กว่าคนปกติอีกด้วย<sup>20</sup>

### 3.2.3 เครือข่ายทักษะการบริหารจัดการ (executive function network)

ทักษะการบริหารจัดการเป็นองค์ความรู้ใหม่ที่กำลังเป็นที่สนใจมากขึ้นเรื่อย ๆ ในปัจจุบัน เนื่องจากการค้นพบว่าผู้ที่มีความสามารถในการจัดการที่ดีเป็นผู้มีแนวโน้มประสบความสำเร็จมากกว่า<sup>62</sup> ทักษะการบริหารจัดการมีหลายทักษะสำคัญที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ทักษะการจดจำ (working memory) คือการจดจำเพื่อนำไปใช้ ทักษะการยับยั้ง (inhibitory control) คือการควบคุมความคิดการกระทำต่าง ๆ อดทนต่อสิ่งเร้าเพื่อกระทำสิ่งที่เหมาะสม และทักษะการยืดหยุ่น (cognitive flexibility) คือการรู้จักปรับตัวให้เข้ากับสภาพแวดล้อมหรือสถานการณ์ที่เปลี่ยนไป<sup>63</sup> ซึ่งทักษะเหล่านี้เมื่อนำมาใช้ร่วมกันกับเชาว์ปัญญาดั้งเดิม (fluid intelligence) ก่อให้เกิดการพัฒนาพฤติกรรมภายใน (covert behavior) เช่น ควบคุมอารมณ์ (emotional control) การมีสมาธิจดจ่อ (focus attention) การรู้จักและประเมินตนเอง (self-monitoring) นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับพฤติกรรมภายนอก (overt behavior) ได้แก่ การมีความคิดริเริ่มและลงมือทำ (initiating) การวางแผนและการมีความพากเพียรมุ่งสู่เป้าหมาย (goal-directed persistence)<sup>64,65</sup> ทักษะเหล่านี้ล้วนเป็นทักษะที่สำคัญในการดำรงชีวิต ดังนั้นหากบกพร่องย่อมส่งผลกระทบทั้งตนเอง คนรอบข้างได้ ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นมักพบความบกพร่องอย่างน้อยหนึ่งทักษะซึ่งทักษะดังกล่าวย่อมส่งผลให้ไม่สามารถจัดการวางแผน มีสมาธิจดจ่อลดลง กระทบต่อความจำ การควบคุมอารมณ์ลดลงหรือมีความตั้งใจที่จะไปสู่เป้าหมายไม่เท่าคนปกติ แก้ปัญหาไม่ได้<sup>9</sup> ทำให้แสดงออกในกลุ่มอาการขาดสมาธิและหุนหันพลันแล่นได้<sup>66,67</sup>

บริเวณสมองที่ทำหน้าที่ทักษะการบริหารจัดการส่วนใหญ่อยู่ที่บริเวณสมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า แต่ยังมีสมองบริเวณอื่นที่ทำงานร่วมกัน เช่น ทักษะการยับยั้ง นั้นใช้สมองส่วนคอร์เทต นิวเคลียส (caudate nucleus) และซับทาลามิก นิวเคลียส (subthalamic nucleus) ควบคุมร่วมด้วย<sup>68</sup>

### 3.2.3 เครือข่ายดีฟอลต์ โหมด เน็ตเวิร์ค (default Mode Network)

อีกหนึ่งเครือข่ายการทำงานที่สำคัญและมีขนาดใหญ่ของสมองคือเครือข่าย ดีฟอลต์ โหมด เน็ตเวิร์ค ซึ่งเป็นการทำงานของสมองขณะพักหรือขณะทำกิจวัตรที่เป็นประจำโดยไม่ต้องใช้สมาธิจดจ่อมากนัก<sup>69</sup> เมื่อตรวจทำงานของสมองขณะพักด้วยวิธีใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า จะพบว่า มีบางบริเวณเท่านั้นที่มีทำงานเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน นั่นคือบริเวณส่วนกลางของสมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า (medial prefrontal cortex) ส่วนหลังของเปลือกสมองส่วนคอร์เทกซ์ (posterior cingulate cortex/precuneus) และรอยยูนแองกูลาร์ (angular gyrus)<sup>70</sup> ในอดีตพบว่า ดีฟอลต์ โหมด เน็ตเวิร์ค จะไม่ทำงานเวลาที่มีพฤติกรรมที่มีเป้าหมาย (goal-oriented tasks) แต่ปัจจุบันมีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าเครือข่ายนี้สามารถทำงานเวลาที่มีความคิดที่มีเป้าหมาย (internal goal-oriented tasks) และงานที่ใช้องค์ความรู้ทางความคิด (conceptual cognitive tasks) ร่วมด้วยเช่นกัน<sup>71</sup>

สำหรับในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นพบว่าดีฟอลต์ โหมด เน็ตเวิร์ค ทำงานสัมพันธ์กับเครือข่ายอื่นในสมองลดลง ซึ่งอาจเกิดจากสมองของผู้ป่วยมีพัฒนาการช้ากว่าคนปกติ โดยการทำงานที่แข่งขันกันระหว่างดีฟอลต์ โหมด เน็ตเวิร์ค กับเครือข่ายอื่นในสมองขณะการเข้ารหัสความจำ (memory encoding) ของผู้ป่วยสมาธิสั้นจะทำงานเพิ่มมากกว่าคนปกติ อาจส่งผลให้ผู้ป่วยมีความบกพร่องของกระบวนการเกิดความจำระยะยาว (long-term memory consolidation) ได้ ดังนั้น ความจำของผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจะมีความจำระยะยาวที่มีประสิทธิภาพน้อยกว่าคนปกติ<sup>72</sup>

## วิจารณ์

จากการทบทวนองค์ความรู้นี้เป็นการรวบรวมองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องกับสาเหตุการเกิดโรคสมาธิสั้น โดยเน้นทำความเข้าใจอย่างครอบคลุมอย่างเป็นระบบ ต่างจากงานในอดีตส่วนใหญ่ที่ค้นคว้าเชิงลึกในแต่ละปัจจัยที่ยังไม่ได้เชื่อมโยงให้เห็นภาพรวม ค้นพบว่ามี การค้นคว้าปัจจัยด้านพันธุกรรม และประสาทชีววิทยาในอดีตมาอย่างต่อเนื่อง บางองค์ความรู้มีการค้นคว้าหลายครั้งเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ชัดเจนขึ้นหรือค้นคว้าต่อยอดจากองค์ความรู้เดิมโดยนำเทคโนโลยีใหม่เข้ามา

ทดลองร่วมด้วย ดังนั้นจึงมีการค้นพบองค์ความรู้ที่พัฒนาเรื่อยมา ประการแรกพบว่ามีงานที่กล่าวถึงสาเหตุพันธุกรรมค้นพบว่าโรคสมาธิสั้นพบในพี่น้องท้องเดียวกันมากกว่าพี่น้องต่างสายเลือด<sup>20,21</sup> และพบอัตราเกิดในฝาแฝดไข่ใบเดียวกันมากกว่าฝาแฝดไข่คนละใบ<sup>22</sup> ดังนั้นพันธุกรรมจึงส่งผลอย่างมากในโรคสมาธิสั้นและค้นพบว่าปัจจัยด้านพันธุกรรมมีสาเหตุมาจากความผิดปกติของยีน โดยมาจากยีน *DRD4* มากที่สุด<sup>20</sup> และผู้ค้นคว้าตั้งข้อสังเกตว่าความผิดปกติส่วนใหญ่ของยีนคือมีการกลายพันธุ์ของยีนซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมระดับสารสื่อประสาทส่งผลให้ระดับสารสื่อประสาทที่ผิดปกติ นั่นคือ โดพามีน ประการต่อมาพบงานที่กล่าวถึงสาเหตุปัจจัยด้านประสาทชีววิทยาคือสารสื่อประสาท ทยุฎีที่มีการค้นคว้าอย่างต่อเนื่องคือ ทยุฎีการเปลี่ยนแปลงเชิงพลวัต<sup>33-35</sup> ทยุฎีส่งผ่านโดพามีนบกพร่อง<sup>36,37</sup> และทยุฎีระงับตัวของระดับโดพามีน<sup>38-40</sup> สาเหตุใดก็ตามผู้ค้นคว้าพบความเชื่อมโยงว่าล้วนเป็นสาเหตุที่ทำให้ระดับโดพามีนผิดปกติ ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องต่อเส้นทางการทำงานของประสาทชีววิทยา (neurobiological pathway) จึงค้นคว้าต่อมาพบว่าระบบประสาทที่เกี่ยวข้องคือ เมโซคอร์ติคอล พาร์ธเวย์ เมโซลิมบิก พาร์ธเวย์ และไนโตรสไดอะตอล พาร์ธเวย์<sup>33</sup> นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นยังมีการทำงานระบบเครือข่ายของสมองที่ผิดปกติคือเครือข่ายระบบสมาธิ<sup>39,49</sup> เครือข่ายระบบรางวัล<sup>31,60,61</sup> เครือข่ายทักษะการบริหารจัดการ<sup>31,66,67</sup> และเครือข่ายดีฟอลต์ โหมด เน็ตเวิร์ค<sup>72</sup> ซึ่งเป็นระบบการทำงานที่สำคัญของสมอง ประการสุดท้ายความผิดปกติของเส้นทางประสาทชีววิทยา คือความผิดปกติของสมอง มีงานที่กล่าวว่าผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจะมีปริมาณของเนื้อสมองลดลงหลายบริเวณเมื่อเทียบกับคนปกติและมีการเจริญเติบโตช้ากว่าคนปกติ โดยเฉพาะสมองคอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า<sup>7,42</sup> ปมประสาทฐาน<sup>53,54</sup> และสมองน้อย<sup>43,45</sup> ทำให้การทำงานผิดปกติไปส่งผลให้เกิดอาการของโรคสมาธิสั้น

ข้อจำกัดของบทความนี้เป็นการศึกษาเฉพาะบทความที่ไม่เสียค่าใช้จ่ายในการค้นคว้า นอกจากนี้ผู้ค้นคว้าใช้คำวินิจฉัยทาง DSM5 ซึ่งเป็นที่นิยมมากกว่าในปัจจุบันเป็นหลัก แต่ไม่ได้ใช้คำวินิจฉัยทาง ICD ในการค้นหาข้อมูล เช่น hyperkinetic disorder จึงอาจมีข้อมูลจำกัดบางประการ ซึ่งอาจต้องวิจัยศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

## สรุป

โรคสมาธิสั้นเป็นโรคความผิดปกติของการพัฒนาระบบประสาท ดังนั้นปัจจัยทางด้านพันธุกรรมและประสาทชีววิทยาจึงมีความสำคัญไม่น้อยไปกว่าปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมหรือปัจจัยด้านจิตสังคม และเมื่อได้ค้นคว้าองค์ความรู้จึงเป็นการตอบสมมติฐานดังกล่าวว่าโรคสมาธิสั้นเกิดจากปัจจัยภายในตัวผู้ป่วยร่วมด้วยโดยเฉพาะปัจจัยด้านพันธุกรรมและประสาทชีววิทยา ได้แก่ การกลายพันธุ์ของยีน ความผิดปกติของการทำงานของสารสื่อประสาท และการทำงานของสมองที่ผิดปกติ ซึ่งการทราบถึงสาเหตุของการเกิดโรคสมาธิสั้นโดยเฉพาะปัจจัยด้านพันธุกรรมและประสาทชีววิทยามีความสำคัญทำให้มีความเข้าใจกลไกการเกิดอาการของโรคได้เป็นอย่างดีนอกจากนี้สามารถให้ความรู้และให้คำปรึกษาผู้ป่วยและครอบครัวถึงสาเหตุของการเกิดโรคอย่างถูกต้อง ช่วยลดความเข้าใจผิดในครอบครัวว่าผู้เลี้ยงดูทำให้เกิดความผิดปกติของโรค รวมทั้งโอกาสการเกิดโรคสมาธิสั้นของสมาชิกอื่นในครอบครัว สุดท้ายองค์ความรู้นี้ยังสามารถนำไปต่อยอดได้ในอนาคตเมื่อมีเทคโนโลยีเพิ่มเติมเพื่อการรักษาให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นหรือเฉพาะเจาะจงมากขึ้นเพื่อประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นต่อไปในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

- Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry* 2018;5:175–86.
- 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;164:942–8.
- Benjasuwantep B, Ruangdaraganon N, Visudhiphan P. Prevalence and clinical characteristics of attention deficit hyperactivity disorder among primary school students in Bangkok. *J Med Assoc Thai* 2002;85:1232–40.
- Visanuyothin T, Pavasuthipaisit C, Wachiradilok P, Arunruang P, Buranasuksakul T. The prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder in Thailand. *J Ment Heal Thai* 2013;21:65–75.
- Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: Clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry* 2017;17:1–15.
- Kooij JJS, Huss M, Asherson P, Akehurst R, Beusterien K, French A, et al. Distinguishing comorbidity and successful management of adult ADHD. *J Atten Disord* 2012;16(Suppl 5):S3–19.
- Chanvit P. Attention deficit hyperactive disorders. 2<sup>nd</sup> ed. Bangkok: Faculty of Medicine Siriraj Hospital; 2019;p59–70.
- Huang L, Wang Y, Zhang L, Zheng Z, Zhu T, Qu Y, et al. Maternal smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Pediatrics* 2018;141:e20172465.
- Stevens SE, Sonuga-Barke EJS, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, et al. Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *J Abnorm Child Psychol* 2008;36:385–98.
- Mick E, Biederman J, Faraone S V, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:378–85.
- Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003;160:1028–40.
- Talge NM, Neal C, Glover V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2007;48:245–61.
- Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect* 2006;114:1904–9.
- Tsao PC, Lee YS, Jeng MJ, Hsu JW, Huang KL, Tsai SJ, et al. Additive effect of congenital heart disease and early developmental disorders on attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: a nationwide population-based longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26:1351–9.
- Max JE, Lansing AE, Koele SL, Castillo CS, Bokura H, Schachar R, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents following traumatic brain injury. *Dev Neuropsychol* 2004;25:159–77.
- Levin H, Hanten G, Max J, Li X, Swank P, Ewing-Cobbs L, et al. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder following traumatic brain injury in children. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:108–18.
- Yang LY, Huang CC, Chiu WT, Huang LT, Lo WC, Wang JY. Association of traumatic brain injury in childhood and

- attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based study. *Pediatr Res* 2016;80:356–62.
18. Johnston C, Mash EJ, Miller N, Ninowski JE. Parenting in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Psychol Rev* 2012;32:215–28.
  19. Larsson H, Chang Z, D'Onofrio BM, Lichtenstein P. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychol Med* 2014;44:2223–9.
  20. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1313–23.
  21. Willcutt EG, Pennington BF, DeFries JC. Twin study of the etiology of comorbidity between reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet – Neuropsychiatr Genet* 2000;96:293–301.
  22. Cortese S. The neurobiology and genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:422–33.
  23. Faraone S V, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1052–7.
  24. XIN LI XUE BAO. An overview of the genetics of ADHD. *United Kingdom. Europe PMC Funders Group* 2008;40:1088–98.
  25. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet* 2006;15:2276–84.
  26. Curran S, Mill J, Turanli ET, Kent L, Richards S, Gould A, et al. Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Molecular Psychiatry* 2001;425–8.
  27. Rommelse NNJ, Altink ME, Arias-Vázquez A, Buschgens CJM, Fliers E, Faraone S V, et al. A review and analysis of the relationship between neuropsychological measures and DAT1 in ADHD. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2008;147:1536–46.
  28. Cheuk DKL, Wong V. Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Genet* 2006;36:651–9.
  29. Thapar A, Langley K, Fowler T, Rice F, Turic D, Whittinger N, et al. Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1275–8.
  30. Walter AM, Wiederhold K, Bruns D, Fasshauer D, Sørensen JB. Synaptobrevin N-terminally bound to syntaxin-SNAP-25 defines the primed vesicle state in regulated exocytosis. *J Cell Biol* 2010;188:401–13.
  31. Feng Y, Crosbie J, Wigg K, Pathare T, Ickowicz A, Schachar R, et al. The SNAP25 gene as a susceptibility gene contributing to attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2005;10:998–1005.
  32. Stephen M. Stahl. *Stahl's essential psychopharmacology*. New York: Cambridge University Press; 2013.489–520p.
  33. Tripp G, Wickens JR. *Neurobiology of ADHD. Neuropharmacology* 2009;57:579–89.
  34. Luman M. Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: a review and research agenda. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:744–54.
  35. Sagvolden T. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci* 2005;28:397–468.
  36. Johansen EB, Aase H, Meyer A, Sagvolden T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) behaviour explained by dysfunctioning reinforcement and extinction processes. *Behav Brain Res* 2002;130:37–45.
  37. Aase H, Sagvolden T. Moment-to-moment dynamics of ADHD behaviour. *Behav Brain Funct* 2005;1:1–14.
  38. Tripp G, Wickens JR. Research review: Dopamine transfer deficit: a neurobiological theory of altered reinforcement mechanisms in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2008;49:691–704.
  39. Luman M, Tripp G, Scheres A. Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: a review and research agenda. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:744–54.
  40. Levy F. Dopamine vs noradrenaline: Inverted-U effects and ADHD theories. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:101–8.
  41. Arnsten AFT. The emerging neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder: the key role of the prefrontal association cortex. *J Pediatr* 2009;154:1–S43.
  42. Cools R, D'Esposito M. Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry* 2011;69:113–25.
  43. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by

- meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008;8:1–8.
44. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:19649–54.
  45. Shaw P, De Rossi P, Watson B, Wharton A, Greenstein D, Raznahan A, et al. Mapping the development of the basal ganglia in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:780–9.
  46. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Med Assoc* 2002;288:1740–8.
  47. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61:1361–9.
  48. Robbins TW. Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362:917–32.
  49. Pollmann S. Anterior prefrontal contributions to implicit attention control. *Brain Sci* 2012;2:254–66.
  50. Halperin JM, Schulz KP. Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Bull* 2006;132:560–81.
  51. Christiansen H, Hirsch O, Albrecht B, Chavanon ML. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and emotion regulation over the life span. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:16–8.
  52. Peers PV, Simons JS, Lawrence AD. Prefrontal control of attention to threat. *Front Hum Neurosci* 2013;7:1–12.
  53. Chiang HL, Hsu YC, Shang CY, Tseng WYI, Gau SSF. White matter endophenotype candidates for ADHD: a diffusion imaging tractography study with sibling design. *Psychol Med* 2020;50:1203–13.
  54. Weele CMV, Siciliano CA, Tye KM. Dopamine tunes prefrontal outputs to orchestrate aversive processing. *Brain Res* 2019;1713:16–31.
  55. Mehta TR, Monegro A, Nene Y, Fayyaz M, Bollu PC. Neurobiology of ADHD: a review. *Curr Dev Disord Rep* 2019;6:235–40.
  56. Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE, Denckla MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 1996;11:112–5.
  57. Somnuek N. Neurology system and function. 2<sup>nd</sup> ed. Bangkok: Cypress; 2013;66–205.
  58. Goetz M, Vesela M, Ptacek R. Notes on the role of the cerebellum in ADHD. *Austin J Psychiatry Behav Sci* 2014;1:1013.
  59. Bledsoe JC, Semrud-Clikeman M, Pliszka SR. Neuroanatomical and neuropsychological correlates of the cerebellum in children with attention-deficit/hyperactivity disorder-combined type. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:593–601.
  60. Rolls ET. The cingulate cortex and limbic systems for action, emotion, and memory. *Handb Clin Neurol* 2019;166:23–37.
  61. Nagy GA, Cernasov P, Pisoni A, Walsh E, Dichter GS, Smoski MJ. Reward network modulation as a mechanism of change in behavioral activation. *Behav Modif* 2020;44:186–213.
  62. Galtress T, Kirkpatrick K. The role of the nucleus accumbens core in impulsive choice, timing, and reward processing. *Behav Neurosci* 2010;124:26–43.
  63. Volkow ND, Wang GJ, Newcorn JH, Kollins SH, Wigal TL, Telang F, et al. Motivation deficit in ADHD is associated with dysfunction of the dopamine reward pathway. *Mol Psychiatry* 2011;16:1147–54.
  64. Vestberg T, Reinebo G, Maurex L, Ingvar M, Petrovic P. Core executive functions are associated with success in young elite soccer players. *PLoS One* 2017;12:1–13.
  65. Griffin JA, McCardle P, Freund LS. Executive Function in preschool-age children: integrating measurement, neurodevelopment, and translational research. Washington, DC: American Psychological Association; 2016.
  66. Nestler E, Hyman S, Holtzman D, Malenka R. Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience, 3e. 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2009;p155–7.
  67. Thai Health Promotion Foundation. Executive function for success. In: Executive function children 7–12 years old for parents and teachers. RLG; 2018.
  68. Hosenbocus S, Chahal R. A review of executive function deficits and pharmacological management in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;21:223–9.
  69. Swanson JM. Role of executive function in ADHD. *J Clin Psychiatry* 2003;64:35–9.
  70. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* 2013;64:135–68.
  71. von Rhein D, Beckmann CF, Franke B, Oosterlaan J, Heslenfeld DJ, Hoekstra PJ, et al. Network-level assessment of reward-related activation in patients with ADHD and healthy individuals. *Hum Brain Mapp* 2017;38:2359–69.

72. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124:1-38.
73. Uddin LQ; Yeo BT, Spreng RN. Towards a universal taxonomy of macro-scale functional human brain network. *Brain Topogr* 2019;6:926-42.
74. Mills BD, Miranda-Dominguez O, Mills KL, Earl E, Cordova M, Painter J, et al. ADHD and attentional control: Impaired segregation of task positive and task negative brain networks. *Netw Neurosci* 2018;2:200-17.