

مروری سیستماتیک بر کاربرد گیاه جینکو بیلوبا در درمان اوتیسم

المیرا حسن زاده¹، رضا حاجی آقایی²، شاهین آخوندزاده³

1. مرکز تحقیقات روانپزشکی، بیمارستان روزبه

2. گروه فارماکولوژی و داروسازی، پژوهشکده گیاهان دارویی، جهاد دانشگاهی کرج

3. مرکز تحقیقات روانپزشکی، گروه روانپزشکی بیمارستان روزبه

پیشگفتار

فصلنامه گیاهان دارویی نشریه معتبری است که 11 سال از انتشار منظم آن توسط جهاد دانشگاهی می‌گذرد. این فصلنامه فارسی زبان خلاصه مقالات خود را بر انگلیسی نیز درج نموده، در نزدیک به 10 بانک اطلاعاتی نمایه می‌کند. در شماره بهار سال 91 این فصلنامه که دربرگیرنده 18 مقاله مروری و تحقیقاتی بود، مقاله‌ای مروری جلب نظر می‌کرد و از آن بهتر خواندنی بود. عنوان این مقاله مروری «کاربرد جینکو بیلوبا» در درمان اوتیسم بود.

نکات قابل توجهی که در این مقاله وجود داشت موجب گردید تا آن را برای خوانندگان «رازی» گزین کنیم تا قشر بیشتری از علاقمندان به این مقاله دسترسی پیدا کنند. با آرزوی دوام و ماندگاری این فصلنامه وزین شما را به مطالعه بازچاپ این مقاله دعوت می‌کنیم.

رازی



■ چکیده

از نظر تاریخیچه اولین بار کانر این اختلال را با معرفی 11 کودک تعریف کرد که این بیماران از ابتدای زندگی قادر به ارتباط با مردم از طریق شیوه‌های معمول نبودند و واکنش‌های غیر معمول 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 کاربردن 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 (3، 2).

در سال 1978 راتر تعریف مجددی ارائه کرد که شامل علایم ذیل است:

1- تأخیر اجتماعی که ناشی از عقب‌ماندگی ذهنی نباشد.

2- مشکل ارتباطی که ناشی از عقب‌ماندگی ذهنی نباشد.

3- رفتارهای غیرمعمول شامل حرکات قالبی و تکراری و اطوار

4- شروع پیش از 30 ماهگی
اولین بار در DSM-III اصطلاح PDD در کلاس دسته بندی قرار گرفت و پیش از آن اختلال اوتیستیک جزو طیف اختلالات اسکیزوفرنیک و اختلال اسکیزوفرنی با شروع بسیار زودرس در نظر گرفته می‌شد (2).

اوتیسم در حال حاضر به عنوان یک سندرم ناهمگن شناخته می‌شود که به گروهی از اختلالات تکاملی عصبی تعلق دارد و به عنوان PDD طبقه

اختلال اوتیسم از جمله اختلالات دوران کودکی است که علیرغم شیوع پایین (8 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. جینکوبیلوبا گیاهی است با پیشینه‌ای کهن در استفاده در اختلالات مغز و اعصاب. در این مقاله ما مروری بر مطالعات انجام شده با جینکوبیلوبا در درمان اوتیسم را بررسی می‌نماییم.

گل واژگان: اوتیسم، جینکوبیلوبا، کودکان

■ 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:

1. اختلالات اوتیستیک 2. سندرم رت 3. اختلال کودکی فروپاشنده (Childhood Disintegrative Disorder) 4. اختلال اسپرگر 5. اختلال فراگیر رشدی که قابل تعریف به طرق دیگر نمی‌باشد (1).
بحث مطالعه پیش رو در مورد اختلالات اوتیستیک می‌باشد.

کودک خود پاسخ نمی دهند و مراقبت‌های نامناسب والدین را در سبب شناسی اختلال مؤثر دانست که در مطالعات اخیر، ثابت نشده است (2).

■ 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 نابرابری جنسی با ارجحیت 4 به 1 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 دو تخمکی‌ها بوده است (8، 9، 10، 11).

شیوع اوتیسم در خواهر و برادران افراد بیمار نسبت به جمعیت عمومی بسیار بالاتر است ولی نه به اندازه‌ای که برای یک بیماری تک‌ژنی انتظار می‌رود (9).

همچنین با این که 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 (9، 12).

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، مسؤول تظاهرات متعدد این اختلال باشد (9، 13).

در نتایج حاصل از بررسی‌های کروموزومی چندین محل مشکوک به دخالت در اوتیسم ارایه شده است که 6q21 یکی از این مناطق می‌باشد که با بیشترین تعداد مقالات حمایت می‌شود.

بندی می‌شود. در ابتدا تشخیص بر پایه معیارهای بالینی که دامنه‌ای از علایم رفتاری را در بر می‌گرفت، قرار داشت. این علایم رفتاری شامل کاهش قابل توجه روابط اجتماعی همراه با علایم رفتاری شامل کاهش قابل توجه روابط اجتماعی همراه با علایم ایتروتنایی و محدودیت رفتارها و علایق بدون وجود مارکر غیر طبیعی بیولوژیک می‌شد. از زمانی که بررسی‌ها ثابت کردند که اوتیسم اساس ارگانیک و نه سایکولوژیک دارد مطالعات متعددی سعی کرده‌اند جنبه‌های مختلف علتی این اختلال را مشخص نمایند (3، 4).

■ همه‌گیر شناسی

در اولین مطالعه همه‌گیرشناسی، شیوع اختلال 4-5 در هر ده هزار کودک 8-10 ساله به دست آمد و سپس در مطالعات بعدی و متعدد، شیوع در طیف بین 0/7 تا 21/1 در ده هزار به دست آمد و البته در مطالعات اخیر شیوع بالاتری هم گزارش می‌شود. از نظر جنس، در پسرها 4 برابر دخترها دیده می‌شود (5، 6).

■ سبب شناسی

علت اختلال نامشخص است. برای توضیح سبب شناسی این اختلال تئوری‌های مختلف ایمنی، ژنتیک، بیولوژیک و سایکوسوشیال بیان شده است (2، 4، 7).

■ علل روانی اجتماعی

از نظر روانی اجتماعی کانر معتقد به وجود والدینی سرد بوده که نیازهای عاطفی و هیجانی

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 این که 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 (17، 16).

مطالعات اولیه در مورد سطح خونی سروتونین در اوتیسم، هیپر سروتونمیا را در یک سوم بیماران نشان می‌دهد و این مربوط به افزایش سروتونین در پلاکت افراد اوتیستیک است. (18) محققین این فرضیه را مطرح کرده‌اند که در اوتیسم کارکرد مغزی سروتونرژیک افت می‌کند و این فرضیه با تأثیر خوب داروهای SSRI در درمان خشنونت و حرکات کلیشه‌ای بیماران اوتیسم حمایت می‌شود و در واقع، و رای فرضیه سروتونرژیک اوتیسم وجود حرکات محدود تکراری در بیماران اوتیستیک ممکن است استفاده از داروهای SSRI را توجیه کند (19).

□ دوپامین

تحقیقات در زمینه نقش دوپامین در اوتیسم با این مشاهده آغاز شد که بعضی داروهای دوپامین بالکر 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 (2) به علاوه بررسی روی حیوانات نشان داده که استرئوتایپی و پرتحرکی با برانگیختن فعالیت دوپامینرژیک افزایش می‌یابند. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند

شایان ذکر است که این منطقه شامل ژن رسپتور 6 گلوتامات می‌باشد که همان طور که بیشتر توضیح داده خواهد شد مظنون بسیار خوبی در پاتوژنز اوتیسم به شمار می‌رود (14).

■ علل نوروشیمیایی

از نظر نوروشیمیایی که در این مطالعه نیز مورد توجه می‌باشد، تحقیقات زیادی در مورد طیف وسیعی از سیستم‌های نوروشیمیایی از جمله مونو آمین‌ها، نوروپپتیدها، هورمون‌های وابسته به استرس و اسید آمینه‌های نورو ترانس‌میترا انجام شده است که در ذیل به برخی از آن‌ها اشاره می‌شود (2، 4، 15).

□ 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 هالوسینوزن سروتونیک مانند LSD هسته اولیه مطالعات سروتونین در اوتیسم بود. پس از آن، این مشاهده که کاهش حاد تریپتوفان رژیم غذایی که پیش ساز سروتونین است، منجر به بدتر شدن علائم اوتیستیک می‌شود؛ شاهدهی بر نقش سروتونین در بروز علائم 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

اوتیستیک انجام گرفته، تفاوت معنی داری را با گروه شاهد از نظر سطح متابولیت‌های NE نشان نداده است (23). در مجموع مطالعات نشان می‌دهند که NE نقش کمی در تظاهر و اتیولوژی اختلال اوتیسم دارد. با توجه به این مطلب کاربرد داروهای آگونیست یا آنتاگونیست نورآدرنژیک در اوتیسم و منافع آن‌ها خیلی گزارش نشده است.

مصرف آنتاگونیست‌های آلفا 2 مانند کلونیدین که فعالیت NE را کم می‌کنند گاهی اوقات در کنترل بیش‌فعالی بیماران اوتیستیک جوان مؤثر بوده است. این داروها روی تظاهرات هسته‌ای اوتیسم تأثیری نداشته‌اند. بنابراین آن‌ها هم‌گام در کنترل پرخاشگری، جرح‌خویشتن و بی‌قراری مؤثر بوده است (2).

□ 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

که در اوتیسم نورون‌های دوپامینرژیک پرفعالیت هستند چندین مطالعه که برای اندازه‌گیری سطح هومووانیلیک 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 تا کنون این که گردش دوپامین مرکز در اوتیسم افزایش می‌یابد، مورد شک است (4، 7). 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 (20، 21، 22).
نوراپی نفرین (NF)

به نظر می‌رسد فعالیت سیستم آدرنژیک، 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 NF در خون بیماران اوتیستیک پرداخته‌اند میزان بالاتر NF را در خون این بیماران در مقایسه با گروه کنترل گزارش کرده‌اند.

ولی بررسی‌هایی که روی CSF بیماران

در اکثر این مطالعات که نالتروکسان استفاده شده تأثیر کمی در علائم 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 علائم بیش فعالی و رفتارهای تکانشی در این بیماران است (15، 7).

□ 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 (26).

□ نورترانسسمیترهای اسیدآمینه‌ای

گلوتامات و گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) دو ناقل شیمیایی هستند که با ارتباط سیناپسی گسترده در CNS مرتبط هستند. گلوتامات نوروترانسسمیتر تحریکی اصلی در مغز نخاع است در حالی که GABA مسؤؤل اکثر ارتباطات مهارتی در مغز است. GABA در مغز از تأثیر آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD) بر گلوتامات ایجاد می‌شود. گلوتامات نوروترانسسمیتری تحریکی است که دو نوع رسپتور متابوتروپیک (مکانیسم عمل با پیامبر ثانویه) و یونوتروپیک (که کانال‌های یونی هستند) دارد. رسپتورهای یونوتروپیک آن بر اساس آگونیست‌های تحریکی آن نامگذاری می‌شوند و شامل AMPA (1-4) و GluR 6: و KA1 & KA2 می‌باشند (27).

احتمال می‌رود نوروترانسسمیترهای تحریکی از طریق رسپتورهای گلوتامات در تکامل کورتکس

این تفاوت‌ها می‌تواند به اتیولوژی اوتیسم مربوط شود. یافته‌هایی که نشان دهنده کاهش کارایی گیرنده‌های نیکوتینی بوده‌اند، مداخلات دارویی بالقوه‌ای را با آگونیست‌های گیرنده نیکوتینی که سبب افزایش توجه می‌شوند را پیشنهاد می‌کنند (24).

در بالین، محققان استفاده از مهارکننده‌های کولین استراز مانند دونپزیل و ریواستیگمین و گالاتامین را در اوتیسم آغاز کرده‌اند. دو تا از این مطالعات که دو سوکور و با کنترل دارونما بوده‌اند نتایج مثبتی را گزارش کرده‌اند. این نتایج شواهد اولیه استفاده از داروهای مهارکننده کولین استراز و نقش Ach در اوتیسم را فراهم می‌کنند (25).

□ اوپیوئیدهای درونزاد

اوپیوئیدهای درونزاد شامل بتاندورفین‌ها 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 (2). از آن‌جا که بعضی از این علائم با بعضی علائم 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) بر اساس این فرضیه، در بیماران اوتیستیک استفاده شده است.

نقش داشته باشند (28). همان‌طور که قبلاً ذکر شد در نتایج حاصل از بررسی‌های ژنتیکی Glu86 و Glu M8 و یکی از NMDAها در اوتیسم نقش دارند (29، 30).

همچنین بیان بیش از حد بعضی ژن‌ها مثل انتقال‌دهنده اسیدآمیننه تحریکی 1 و AMPA در اوتیسم دیده شده است (31). اختلال در سیستم گلوتامات، رشد و شکل‌پذیری کورتکس را تحت تأثیر قرار می‌دهد به طوری که مطالعات حاکی از آن هستند که رسپتورهای گلوتامات نقش اساسی در پالایش وابسته به فعالیت ارتباطات سیناپتیک دارند (32).

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 (28). استقرار سیستم گابارژیک و مهاجرت اینترنورون‌های گابارژیک نقش حیاتی در رشد قسمت مهاری کورتکس بازی می‌کنند که سیستم تحریکی گلوتاماترژیک را کنترل می‌کنند (33). اینترنورون‌های گابا، در پردازش اطلاعات حوزه‌های کورتیکال نقش مهمی دارند و جزو ساختارهای Mini columns هستند که یک مدل اساسی در فیزیوپاتولوژی اختلال کورتیکال در اوتیسم به شمار می‌روند (34).

دو رویکرد متفاوت به تأثیر گلوتامات در روند اوتیسم وجود دارد که برگرفته از عمل آن مثل شمشیر دو لبه است (35، 36). 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 نورواناتومیکیال (که حاکی از تخریب مناطق غنی از نورون‌های گلوتاماتی در مغز هستند، بر این باورند که اوتیسم یک اختلال هایپوگلوتامیک است (37) و گروهی با فرضیه Glutamate Induced Excitotoxicity به عنوان علتی برای اوتیسم مطالعاتی انجام داده‌اند (38، 39).

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 مطرح‌کننده افزایش Excitotoxicity در اوتیسم می‌باشند (40).

■ اختلال‌های ایمونولوژیک

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 عوامل ایمنی محیطی است که در دست بررسی‌های تحقیقاتی گسترده می‌باشد. ویژگی‌های مشترکی بین اوتیسم و اختلال‌های خودایمنی (اتوایمنیون) مانند استعداد ژنتیکی ارتباط با عفونت‌های ویروسی، اختلال‌های عملکرد ایمونولوژیک و تفاوت‌های جنسیتی دیده می‌شود (2، 5).

اوتیسم در رابطه با عفونت‌های ویروسی یا باکتریال در اوایل زندگی و حتی عفونت‌های پیش از زایمان (Prenatal) مورد بررسی قرار گرفته است (5). 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 در نظر داشت که هنوز نتیجه گیری نهایی در این موضوع قابل انجام نیست چرا که باید احتمال ارتباط یافته‌های ایمونولوژیک و هتروژن بودن خود اختلال را از خاطر نبرد.

■ تشخیص و تظاهرات بالینی

تشخیص اوتیسم بر مبنای ملاک‌های تشخیصی DMS-IV می‌باشد (جدول 1).

تظاهرات بالینی اختلال همان‌طور که در ملاک‌های تشخیص آمده است شامل اختلال در ارتباط، تعامل اجتماعی و علائق و رفتار است (جدول شماره 2). 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 غیر کلامی دارد. برخی از بیماران توانایی‌های کلامی را به دست آورده و سپس متوقف شده و پسرفت می‌کنند. در صورت آموختن زبان، ضمائر و معکوس به کار می‌برند و سخنانشان مجموعه‌ای از کلمات تکراری و یک صحبت یک طرفه است و نه یک مکالمه دو طرفه و تعاملی. بازی تخیلی، تقلیدی و نمادین ندارد و از اسباب‌بازی استفاده مرتبط با آن نمی‌کنند. رفتارهای

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 IFN γ و افزایش همزمان تولید IL-4 می‌شود به ثبت رسیده است (4).

تنظیم سیستم ایمنی تحت تأثیر مکانیسم‌های ژنی می‌باشد. با توجه به این موضوع ژن‌های تنظیم‌کننده ایمنی که بر روی کروموزوم 6 در منطقه آنتی ژن لکوسیتی انسانی قرار گرفته‌اند، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. شیوع اختلال اوتیسم در اعضای خانواده فرد مبتلا (همانند بیماری‌های خود ایمنی) افزایش می‌یابد. علاوه بر آن مطالعات متعددی اتوانتی بادی‌هایی را علیه پروتئین پایه‌ای میلین، پروتئین‌های نوروفیلامانی و رسپتورهای 5HT1A نشان داده‌اند (40، 41).

همچنین در مطالعات اتوانتی بادی‌هایی از دو گروه IgG، ImM علیه پروتئین‌های اندوتلیال مویرگ‌های مغزی یافت شده است. اتوانتی بادی‌های ضد مغزی در پلاسمای 171 کودک دچار اختلال اوتیسم والدینشان و افراد نرمال به صورت کمی بررسی شده است. نتیجه بررسی سطح قابل توجه افزایش یافته این اتوانتی بادی‌ها را در کودکان اوتستیک نشان داده است (42).

علاوه بر مکانیسم‌های ایمونوژنتیک، اختلال

جدول 1 - ملاک‌های تشخیصی DSM-IV-TR برای اختلال اوتیستیک

الف - وجود مجموعاً شش مورد (یا بیشتر) از بندهای (1)، (2) و (3) یا حداقل دو مورد از (1) و یک مورد از (2) و (3):

- 1 - 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
- 2 - 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 ایمان 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 خودانگیخته متنوع یا بازی تقلیدی اجتماعی متناسب با سطح رشد.
- 3 - الگوهای محدود تکراری و قالبی رفتار، علایق یا فعالیت‌ها که با حداقل یک 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 بی فایده
 - ادای 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 3 سالگی:

- 1 - تعامل اجتماعی
- 2 - زبانی که در ارتباط اجتماعی به کار می‌رود.
- 3 - بازی تخیلی یا نمادین

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

بی‌قرار و بی‌توجه باشند. به خود و دیگران آسیب برسانند و پرخاشگری کنند و همچنین مشکلات زیادی در خواب دارند (3، 43، 44).

افراد اوتیستیک اغلب خلق و عاطفه نابهنجار را

غریب مانند بال زدن، 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

نمایش می‌دهند (مثلا بدون دلیل واضحی می‌خندد یا نق نق می‌کند)، ممکن است در برابر خطر بارز نترسد و یا برعکس در برابر شیء بی خطر، ترس زیادی از خود نشان دهند (5).

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 متفاوت است و این که 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 نیافتگی 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، گازگرفتنی خود) می‌باشند (2).

■ 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 (3).

■ 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 گفتاردرمانی، درمان‌های فیزیکی، روان‌درمانی (جهت بهبود علائم اضطراب و افسردگی و بهبود مهارت‌های حل مسأله در بیماران با عملکرد بالا) می‌باشد (2).

■ درمان‌های دارویی

هیچ درمان دارویی علاج‌بخش جهت اختلال شناخته نشده است. ولی داروها جهت درمان علامت‌هایی شامل جرح خویشتن، بی توجهی 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 مختل‌کننده سیر آموزش ایجاد نکنند. داروهای مختلف امتحان شده در این اختلال شامل: آنتی‌سایکوتیک‌ها مهارکننده‌های باز جذب اختصاصی سروتونین کلوتیدین، نالتروکسان، لیتیم، محرک‌ها، B بلوکر مگاویتامین‌ها، هورمون تیروئید و ضدافسردگی‌ها می‌باشند (2، 3، 4، 5).

از بین داروهای فوق مهم‌ترین یافته‌های مثبت

ریسپریدون بهبود در تعاملات اجتماعی و زبان نیز به دست آمده است (47، 47).

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 بار داروی فوق پیدا شد که گذرا بوده و با کاهش یا قطع دارو قابل درمان بوده است (48، 49).

دوز مصرفی ریسپریدون در درمان این اختلال در محدوده درمانی 3/5-1 میلی‌گرم در روز (تقریباً معادل 0/08 mg/ Kg/day) می‌باشد (50).

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 است و اثربخشی آن به

در مورد آنتی‌سایکوتیک‌ها گزارش شده است که مصرف آن‌ها همراه با کاهش علائم و بدون ایجاد عارضه روی توانایی‌های آموختن بوده است و باعث تسهیل آموزش نیز شده است. شواهد نشان می‌دهد که در صورت مصرف دقیق، داروهای مؤثر در درمان دراز مدت این بیماران می‌باشند (2) 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 دارند (23).

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 علائم رفتاری پرخاشگری، جرح خویشتن، رفتار تکراری، تحریک پذیری اشاره کرده‌اند. در مورد کلوزاپین علاوه بر موارد فوق، بهبود در ارتباطات نیز گزارش شده است. همچنین در برخی مطالعات درباره

جدول 2 - علائم 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

اثبات رسیده است (51).

کار رفته است (Beanbrun and Gray 2000) و در واقع یکی از بیشترین داروهای گیاهی است که در اروپا نسخه 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: (58، 59، 60).

تأثیر آن در تقویت حافظه، دمانس با منشاء عروقی، آلزایمر، اختلالات شناختی، اثرات آنتی اکسیداتیو آن، در همراهی با سایر داروهای روان‌پزشکی 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 SSRIها را نشان داده است که این اثر بیشتر در زن‌ها مشهود است (61).

در مطالعه دیگر Placebo-control نیز تأثیر آن بر علائم احتقانی PMS (سندرم پیش از قاعدگی) نشان داده شده است که همراه با بهبود در علائم نوروسایکولوژیک بوده است (61).

مدارکی وجود دارد که جینکوبیلوبا می‌تواند به عنوان یک عامل تقویت‌کننده ضدافسردگی‌ها به کار رود و در صدمات مغزی کی اثر نوروپروتکتیو داشته باشد (61).

مرور 40 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

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 (52، 53).

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

1 - با فرض «اوتیسم، یک اختلال هایپوگلوتاماتی» (37) داروهایی مثل پیراستام (با مکانیسم تحریک گیرنده‌های AMPA) آزمایش شده و اثر مفیدشان در درمان اوتیسم دیده شده است (54).

2 - گروهی نیز با فرض Glutamate Induced Excitotoxicity (39، 38) به عنوان علتی برای اوتیسم، داروهای دیگری را بررسی کرده‌اند که از آن جمله می‌توان به لاموتریزین (55) (با مکانیسم مهار پره‌سیناپتیک گلوتامات) و توپیرامات (56) (با مهار AMPA rec) با دکسترومتورفان و آمانتادین (که آنتاگونیست گیرنده NMDA هستند) اشاره کرد (57) 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 جینکوبیلوبا 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

اختلاف نظرهای زیادی وجود دارد ولی در کل اکثریت به نفع تأثیر بیشتر جینکو نسبت به پلاسیبو ولو در محدوده 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 (61).

شایع‌ترین عارضه جانبی جینکوبیلوبا سردرد است که می‌توان با افزایش تدریجی دوز از این عارضه جلوگیری کرد. نگرانی در مورد این که جینکوبیلوبا ممکن است آثار ضدانعقادی را افزایش دهد یا زمان خونریزی (Bleeding Time) را افزایش دهد به اثبات نرسیده است. با وجود این که یک مطالعه اخیر نتیجه‌گیری کرده است که در ترکیب جینکوبیلوبا با داروهای ضد انعقاد مثل آسپیرین باید احتیاط نمود، به‌خصوص وقتی که ریسک خونریزی بالاست به‌طور مثال در بیماران با زخم معده فعال یا هماتوم ساب‌دورال.

مواردی از تشنج در بیماران مستعد به تشنج یا کسانی که داروهای پایین آورنده آستانه تشنج مصرف می‌نمایند، دیده شده است. قطع دارو حداقل 36 ساعت قبل از جراحی پیشنهاد می‌شود. بی‌خطر بودن آن در حاملگی و شیردهی ثابت نشده است (61).

به‌طور کلی جینکو عموماً به‌خوبی تحمل می‌شود و عوارض جانبی آن نادر و معمولاً خفیف و شامل

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 هیپراکتیویته ناشی از خستگی و عدم توجه کمک نماید (62).

عصاره جینکوبیلوبا بر چندین سیستم نوروترانسمیتری مختلف سیستم عصبی مرکزی اثرگذار است (63، 64).

در مطالعه‌ای کاهش گیرنده‌های 5HT_{1A} و نورآدرنرژیک را در Rat‌های پیر معکوس کرده است (65).

اخیراً ثابت شده است که عصاره جینکو می‌تواند به‌طور برگشت‌پذیر هر دو آنزیم MAOA و MAOB را مهار نماید، این مکانیسم بر اثرات ضداضطراب و ضد افسردگی خفیف جینکو تأکید می‌کند و می‌تواند به اصلاح علائم ADHD کمک نماید (66). جینکو همچنین افزایش فعالیت دوپامینرژیک مغزی را نشان داده است (67).

Nathan (2000) مدارکی را مرور کرد که نشان داد جینکو به‌طور 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 ضد رادیکال‌های آزاد و تنظیم سیستم کلی نرژیک باشد (68).

در یک مطالعه اثر محافظتی GB extract 761 در مقابل Glutamate Induced Excitotoxicity در نورون‌های رتین گزارش شده است (69).

در مطالعات مربوط به اثر جینکوبیلوبا در دمانس

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 ریسپردون در محدوده 1-3/5 میلی‌گرم روزانه (معادل تقریبی 0/08 ملی‌گرم بر کیلوگرم) و دوز جینکوتیدی 80 mg/d برای مراجعین زیر 30 کیلوگرم و 120 mg/d برای مراجعین بالای 30 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 2 و 4 و 6 و 8 و 10 استفاده شد. مصاحبه با بیمار و مشاهده 30 دقیقه‌ای وی و مصاحبه با والدین بیمار معیار این ارزیابی بود.

عوارض دارویی غیرحرکتی طبق چک لیست در هفته‌های 2، 4، 6، 8 و 10 ارزیابی شد. بر اساس نتایج این مطالعه افزودن جینکوتیدی با دوز 80 m/d برای افراد با وزن کمتر از 30 کیلوگرم و 120 m/d برای افراد با وزن بیشتر از 30 کیلوگرم به کودکان و مبتلایان و اوتیسم به درمان دارویی ریسپردون بهبودی بیشتری در هیچ یک از علائم اوتیسم بر اساس پنج subscale معیار ABC (Stereotypy, Inappropriate speech, Irritability, Hyperactivity) ایجاد نکرد.

تهوع، استفراغ، اسهال، سردرد، گیجی، تپش قلب بی‌قراری، ضعف یا التهاب پوستی است (71).

علائم 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 (72).

مطالعه‌های دیگر اخیراً حسن زاده و همکاران بر روی 40 کودک مبتلا به اوتیسم انجام دادند. هر گروه شامل 20 نفر بود که یک گروه تحت درمان با ریسپردون و دارونما و گروه دیگر تحت درمان با ریسپردون 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 بر اساس کد 1 و 2 از مجری طرح توسط مراجعین صورت می‌پذیرفت. در مدت اجرای طرح، بیماران هیچ مداخله درمانی دیگری چه دارویی و چه غیردارویی دریافت نکردند (74).

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 10 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

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. New York. 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 C. 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, Guillaud-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 disorder: a double-blind placebo-controlled trial. J. Clin. Pharm. Ther. 2004; 29: 145 - 50.
20. McDougale 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. *Neuro.* 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 autism. *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.
40. Fatemi SH, Halt AR, Sary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are 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, Coyllle 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. Harteveltd, 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-deficit/hyperactivity 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. Disord.* 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 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. 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, Rezaadeh 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). 15

