

## Effectiveness of Memantine in Improvement of Cognitive Deficits in Specific Learning Disorder

Elham Ahmadi Zahrani<sup>1</sup>, Mostafa Nokani<sup>2\*</sup>, Maryam Keypour<sup>2</sup>, Anita Alaghemand<sup>2</sup>

1. Psychiatry Residency, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2. Assistant Professor, Department of Psychiatry, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 30 Apr 2016, Accepted: 16 Jul 2016

### Abstract

**Background:** Specific learning disorder is a neurodevelopmental disorder characterized by persistent difficulties in learning academic skills in reading, written expression, or mathematics. This study was performed to investigate the effectiveness of memantine in the relief of cognitive deficits (selective attention, sustained attention, and working memory) in specific learning disorder.

**Materials and Methods:** This study is a clinical trial. Of all children 8-12 years referred to Amir Kabir Hospital 94 patients diagnosed with specific learning disorder based on DSMV diagnostic interview referred by specialist and randomly divided by two groups, memantine and placebo. Cognitive deficits before and after treatment were measured with continuous performance test, Stroop test and Wechsler Digit Span forward and reverse and Corsi test.

**Results:** Multivariate analysis of variance showed a significant difference in error when answering, omission answer and corrected answer in continuous performance test, but this difference is not significant in response time. Difference in forward, reverse and collected auditory was significant and not significant in the auditory span. In active visual working memory at corsi cube test, difference was significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The results showed that memantine in improvement of sustained attention, auditory working memory and visual working memory, is effective, while in selective attention is not effective and according to similarities of learning disorder and Attention deficit / Hyperactivity disorder (ADHD) and the effectiveness of memantine in improvement of symptoms of ADHD, we can also use this drug in improvement of cognitive deficits of specific learning disorder.

**Keywords:** Cognitive deficits, Memantine, Specific learning disorders

\*Corresponding Author:

Address: Department of Psychiatry, Amirkabir Hospital, Arak, Iran

Email: Hajinokani@yahoo.com

## اثر بخشی ممانتین در بهبود نقایص شناختی اختلالات خاص یادگیری

الهام احمدی زهرانی<sup>۱</sup>، مصطفی نوکنی<sup>۲\*</sup>، مریم کی پور<sup>۱</sup>، آئینا علاقمند<sup>۲</sup>

۱. دستیار تخصصی روان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲. استادیار، گروه روان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۲/۱۱ تاریخ پذیرش: ۹۵/۴/۲۶

### چکیده

**زمینه و هدف:** اختلال یادگیری خاص یک اختلال عصبی رشدی است که با مشکلات پایدار در مهارت‌های آکادمیک یادگیری در خواندن، بیان نوشتاری و ریاضیات مشخص می‌شود. این مطالعه با هدف بررسی اثر بخشی ممانتین بر کاهش نقایص شناختی (توجه انتخابی، توجه مستمر و حافظه کاری) در اختلال خاص یادگیری انجام گرفت.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی می‌باشد. از بین کودکان ۸ تا ۱۲ سال مراجعه کننده به بیمارستان امیرکبیر اراک، ۹۴ بیمار دارای ملاک‌های تشخیصی اختلالات خاص یادگیری بر اساس مصاحبه تشخیصی DSMV به پزشک فوق تخصص ارجاع شدند و به صورت تصادفی در دو گروه ممانتین و پلاسبو قرار گرفتند. نقایص شناختی قبل و بعد از درمان به وسیله تست عملکرد پیوسته، تست استروپ و فراخوانی ارقام مستقیم و معکوس و کسلر و مکعب‌های کرسی اندازه گیری شد.

**یافته‌ها:** تحلیل واریانس چند متغیره نشان داد که تفاوت دو گروه در خطای ارائه پاسخ، پاسخ حذف و پاسخ صحیح تست عملکرد پیوسته معنی دار می‌باشد و در زمان پاسخ معنی دار نیست. تفاوت موجود در حافظه شنیداری رو به جلو، شنیداری معکوس و جمع معنی دار بوده و در فراخوانی شنیداری معنی دار نبود. در تست مکعب‌های کرسی حافظه کاری فعال دیداری معنی دار بود ( $p < 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** نتایج حاصل نشان داد که ممانتین در بهبود توجه مستمر، حافظه کاری شنیداری و حافظه کاری دیداری اثربخش است، در حالی که در توجه انتخابی بی تأثیر بود و با توجه به مشابهت‌های اختلال یادگیری با اختلال کم توجهی / بیش فعالی و اثربخش بودن ممانتین در بهبود علائم بیش فعالی / کم توجهی می‌توان از این دارو جهت بهبود نقایص شناختی اختلالات خاص یادگیری نیز استفاده نمود.

**واژگان کلیدی:** نقایص شناختی، ممانتین، اختلالات خاص یادگیری

\*نویسنده مسئول: ایران، اراک، بیمارستان امیرکبیر، گروه روان پزشکی

Email: Hajinokani@yahoo.com

## مقدمه

اختلال یادگیری خاص هنگامی تشخیص گذاشته می‌شود که نقایص خاصی در توانایی فرد در دریافت و پردازش اطلاعات به صورت موثر وجود دارد. این اختلال رشدی تکاملی در طی سال‌های اول مدرسه تظاهر می‌یابد و با مشکلات مداوم و ناتوان کننده در اساس یادگیری مهارت‌های آکادمیک مانند خواندن، نوشتن و ریاضی که حداقل ۶ ماه ادامه می‌یابد مشخص می‌شود. عملکرد فرد در این مهارت‌ها از متوسط برای سن وی کمتر است و تنها با تلاش بیش از معمول عملکرد قابل قبولی به دست می‌آید. شیوع اختلال یادگیری خاص ۵-۱۵ درصد می‌باشد. این اختلال از جمله اختلالات رشدی تکاملی با منشأ بیولوژیک می‌باشد که پایه ناتوانی در سطوح شناختی است (۱). منشأ بیولوژیک واکنش متقابل ژنتیک اپی ژنتیک و عوامل محیطی که توانایی مغز برای دریافت و پردازش اطلاعات کلامی و غیر کلامی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. از مشکلات شایع در اختلال یادگیری خاص نقایص توجه و اختلال در حافظه کاری عنوان شده است (۲).

اختلالات توجه در سال‌های قبل از مدرسه پیش‌گویی کننده مشکلات بعدی در خواندن و ریاضیات عنوان شده و اشکالات شناخت (آگاهی فنولوژیک و حافظه کاری) در سنین قبل از مدرسه نیز از پیش‌گویی کننده‌های اختلال یادگیری هستند. مقالات موجود مطرح کننده نقایص عصبی روانی خصوصا در توجه و حافظه کاری بچه‌های با اختلال یادگیری هستند (۲، ۳).

نقایص حافظه کاری در تعداد زیادی از اختلالات رشدی و اختلال یادگیری خاص وجود دارد (۴، ۵). فعالیت‌های کلاسی معمول نیازمند نگهداری میزان زیادی از اطلاعات در ذهن و استفاده از آنها در فعالیت‌های پیچیده‌ای مانند نوشتن می‌باشد در صورت بی توجهی و حواس پرتی

کودک قادر به استفاده از این اطلاعات نیست و باید وظیفه‌اش را دوباره شروع کند (۶). آموزش‌های سیستماتیک وسیع فردی ممکن است مشکلات یادگیری در بعضی افراد را بهبود بخشد و در بعضی در تخفیف علائم کمک کننده باشد (۷). آموزش روان‌شناختی درباره اختلال و کاربرد دراز مدت این آموزش‌ها اولین مراحل درمان فردی مطرح شده است. تاکنون هیچ درمان دارویی برای اختلال یادگیری خاص عنوان نشده است (۱).

گلوتامات از فراوان‌ترین نوروترنسمیترهای سیستم اعصاب مرکزی است که به عنوان نوروترنسمیتر تحریکی و تحت شرایط غیرطبیعی به عنوان نوروتوکسین عمل می‌کند. به عنوان نوروتوکسین در پاتوژن‌اختلالات نورودژنراتیو و ایجادکننده نقایص شناختی دخیل است و بر عملکرد یادگیری و حافظه تاثیرگذار می‌باشد. از رسپتورهای شناخته شده نوروترنسمیتر گلوتامات گیرنده NMDA است (۸).

ممانتین آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA می‌باشد که در درمان نقایص شناختی بیماران دچار آلزایمر (موارد متوسط تا شدید) مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴). ممانتین با بلوک گیرنده NMDA، انتقال گلوتامات به رسپتور را مهار کرده و موجب بهبود حافظه می‌گردد (۱).

پس از تجویز خوراکی، ممانتین به سرعت و به طور کامل از طریق دستگاه گوارش با فراهمی زیستی نزدیک به ۱۰۰ درصد جذب می‌شود. محصولات غذایی هیچ تاثیری بر سرعت جذب، با نیمه عمر حذف از ۶۰-۸۰ ساعت ندارد. زمان رسیدن به غلظت پلاسمایی حداکثر (Tmax) ۳-۸ ساعت پس از مصرف است (۹).

فارماکوکینتیک ممانتین الگوی خطی در محدوده دوز درمانی تا ۴۰ میلی گرم تک دوز یا ۲۰ میلی گرم دو بار در روز دارد. بیش از ۸۰ درصد آن از طریق کلیه بدون تغییر در

بعضی افراد را بهبود بخشد و تنها در بعضی از بیماران در تخفیف علایم کمک کننده باشد. هم چنین تاکنون هیچ گونه پژوهشی در زمینه اثر بخشی ممانتین در کاهش نقایص شناختی اختلال خاص یادگیری در ایران و جهان صورت نگرفته است. با توجه به اهمیت درمان اختلال یادگیری و تأثیرات منفی آن در زندگی بیماران بر آن شدیم تا اثر بخشی ممانتین را در بهبود نقایص شناختی این اختلال بررسی نماییم.

### روش کار

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی می باشد به این صورت که از بین کودکان ۱۲-۸ سال مراجعه کننده به درمانگاه روان پزشکی بیمارستان امیر کبیر تعداد ۹۴ بیمار دارای ملاک های تشخیصی اختلالات خاص یادگیری به شیوه در دستر (آسان) از طریق مصاحبه تشخیصی بر اساس DSM5 توسط پزشک فوق تخصص و بر اساس معیارهای ورود و خروج و پس از توضیح طرح و اخذ رضایت از بیماران انتخاب شدند. جمع آوری این ۹۴ بیمار در مدت چهار ماه انجام شد و بیماران به مدت سه ماه تحت درمان قرار گرفتند. بیماران با روش انتساب مشاهدات به دو گروه ممانتین و پلاسبو با روش تصادفی مانند بلوک های جای گشتی قرار گرفتند و به مدت سه ماه درمان با ممانتین با دوز ۲۰ میلی گرم روزانه در دو دوز منقسم و در گروه دوم با پلاسبو هم به مدت سه ماه انجام شد. (دو قرص ممانتین روزانه برای مدت سه ماه در ۴۷ بیمار گروه اول و به همین ترتیب پلاسبو در ۴۷ بیمار گروه دوم، روزانه برای مدت سه ماه تجویز شد).

برای سنجش نقایص شناختی در بیماران هر دو گروه قبل و بعد از شروع درمان، متغیرهای وابسته شامل توجه مستمر و توجه انتخابی و حافظه کاری به ترتیب به وسیله تست عملکرد پیوسته، تست استروپ و فراخنای ارقام مستقیم و معکوس و کسلر و مکعب های کرسی اندازه گیری شد. انجام

ادرار دفع می شود و در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیوی دوز آن باید به ۵ میلی گرم دو بار در روز محدود شود (۱۰).

به جز مهارکننده انتخابی سیتوکروم CYP2B6 ایزوآنزیم های P450 کبدی نقش مختصری در متابولیسم دارو در کبد دارد (۹)، که منجر به تداخلات دارویی مختصری می شود. هم چنین اتصال مختصر ممانتین به پروتئین های پلاسما، تداخل قابل توجه بالینی با داروهایی با اتصال پروتئینی بالا ایجاد نمی کند (۱۰). ممانتین به عنوان یک دارو با عوارض جانبی مختصر است. عوارض جانبی مشاهده شده در آزمایش های بزرگسالان سرگیجه، یبوست، سردرد، فشار خون بالا و خواب آلودگی می باشد (۱۱).

چندین مطالعه مطرح کننده نقش نوروترنسمیتر گلوتامات در پاتوفیزیولوژی ADHD بوده است و ممانتین در تحقیقات انجام شده در بهبود مشکلات شناختی بیماران ADHD موثر بوده است (۱۲). مشکلات توجه از خصوصیات اصلی بیماران ADHD است (۱).

به لحاظ سبب شناسی اختلال یادگیری با اختلال کم توجهی/بیش فعالی مشابهت هایی دارد. کودکان دچار اختلال یادگیری خاص LD از نظر نقص توجه و نقایص حافظه کاری با آنها مشابه هستند (۱۳) و ممانتین در بهبود علایم بیش فعالی/کم توجهی اثر بخشی داشته است (۱۲).

اختلال یادگیری با تأثیر در موفقیت تحصیلی کودکان منجر به کاهش اعتماد به نفس، کاهش توجه به مسائل اخلاقی و تأثیر در روابط با همسالان می شود. کودکان با اختلال یادگیری ۱/۵ برابر احتمال دارد که مدرسه را ترک کنند و تقریباً ۴۰ درصد آنها تحصیل را رها می کنند. بالغین مبتلا به اختلال یادگیری در معرض مشکلات بیشتر در اشتغال و انطباق اجتماعی قرار دارند. تاکنون هیچ درمان دارویی برای اختلال یادگیری خاص عنوان نشده است و آموزش های سیستماتیک وسیع فردی ممکن است مشکلات یادگیری در

تست‌ها ترجیحاً در ساعات مشخص صبح و با در نظر گرفتن حذف آیت‌های گرسنگی بیمار و خواب آلودگی زمان انجام صورت گرفت. به همین ترتیب پس از اتمام درمان هم این متغیرها اندازه گیری شد. از داده‌های به دست آمده توسط نرم افزار SPSS 23 و با استفاده از آزمون آنالیز MANCOVA و T-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

معیارهای ورود: سن ۸-۱۲ سال؛ تشخیص بیماران pure LD توسط توسط پزشک فوق تخصص؛ نداشتن اختلالات ارگانیک؛ سایکوتیک، خلقی، اضطرابی و اختلالات میکس؛ داشتن هوش نرمال بیشتر از ۸۵ معیارهای خروج: عقب ماندگی ذهنی؛ مشکلات ارگانی (شنوایی، بینایی و ... )؛ مشکلات سایکوتیک؛ داشتن اختلال ADHD؛ داشتن اختلال نافذ رشد؛ عدم تمایل به ادامه درمان؛ عدم تحمل دارو و عوارض آن.

این تحقیق در کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک با کد ۱۵-۱۶۹-۹۳ تصویب گردید و در کلیه مراحل تحقیق اصول بیانیه هلسینکی رعایت شد و با کد IRCT2015102124633N1 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی به ثبت رسید.

### ابزار جمع آوری اطلاعات:

تست عملکرد مداوم: برای اندازه گیری توجه مستمر تکالیف آزمودنی‌ها با یک سری از محرک‌های متوالی (از قبیل رشته‌های حروف یا اعداد) در یک دوره زمانی خاص مواجه می‌شوند که وظیفه آنها ارائه پاسخ در برابر ادراک محرک هدف می‌باشد. نمونه کامپیوتری مورد استفاده شده در این پژوهش به این شکل است که اعداد یا شکل‌های خاصی به شکل تصادفی در مرکز صفحه خیلی سریع ظاهر می‌شوند. وظیفه آزمودنی این است که به محض مشاهده محرک هدف کلید Space را فشار دهد. در این نمونه ۱۵۰ محرک به شکل تصادفی به مدت ۲۰۰ هزارم ثانیه ارائه می‌شود که ۲۰ درصد

آنها محرک هدف است. فاصله بین هر محرک ۱ ثانیه است. قبل از مرحله اصلی آزمودنی‌ها می‌تواند به شکل آزمایشی از میان محرک‌های ارائه شده به محرک مورد نظر پاسخ دهند. خطای حذف: تعداد دفعاتی که آزمودنی در برابر محرک هدف کلید را فشار نمی‌دهد. خطای ارائه پاسخ: تعداد دفعاتی که آزمودنی به اشتباه در برابر محرک غیر هدف کلید را فشار می‌دهد. زمان واکنش: میانگین زمان پاسخ‌های صحیح در برابر محرک هدف که به هزارم ثانیه سنجیده می‌شود. اجرای یک دور کامل این آزمون تقریباً ۴ دقیقه به طول می‌انجامد برای این که به صورت طولانی حفظ توجه را مورد ارزیابی قرار دهیم، آزمون چهار دور، بدون وقفه و پشت سر هم با همان محرک اولیه اجرا شد که در مجموع حدود ۱۶ دقیقه به طول انجامید و در نهایت مجموع نمرات خطای حذف و خطای ارائه پاسخ گزارش شد.

هادیسانفرد و همکاران (۱۳۷۹) ضرایب اعتبار قسمت‌های مختلف آزمون که با فاصله ۲۰ روز بر روی ۴۳ دانش آموز پسر دبستانی انجام شد در دامنه ۰/۵۹ تا ۰/۹۳ دارای همبستگی معنادار گزارش کردند. روایی آزمون با شیوه روایی ملاک از طریق مقایسه گروه بهنجار (۳۰ دانش آموز پسر دبستانی) و دارای اختلال بیش فعالی-نقص توجه (۲۵ دانش آموز پسر دبستانی) انجام شد. مقایسه آماری میانگین دو گروه در قسمت‌های مختلف آزمون تفاوت معناداری را نشان داد ( $p < 0.001$ ) (۱۴).

بررسی توجه انتخابی با استفاده از تست کامپیوتری استروپ Stroop که توجه انتخابی یا ظرفیت توجه به خصوصیات یک محرک و نادیده گرفتن خصوصیات نامرتبط با تکلیف را ارزیابی می‌کند. این تست دارای دو قسمت است (۱۵).

قسمت اول شامل ارائه کامپیوتری چهار رنگ (زرد، قرمز، آبی، سبز) به شکل دایره است. ۵۰ دایره رنگی ارائه می‌شود، برای هر یک از چهار رنگ (سبز، قرمز، آبی، زرد) به شکل شبه تصادفی ارائه می‌شود. هر دایره بر روی صفحه برای مدت نامعین ظاهر می‌شود. وظیفه آزمودنی این است که بر روی صفحه کلید کامپیوتر همان رنگ دایره نشان داده شده را

هوش و کسلر هستند که در مطالعه صادقی و همکاران (۱۳۹۰) روایی و پایایی آن بر روی دانش آموزان ۱۶-۶ ساله مورد ارزیابی قرار گرفت و ضرایب اعتبار کلیه مقیاس‌ها را در حد کافی و عالی گزارش کردند که در مورد تست مکعب‌ها ۰/۷۸ و در مورد فراختای اعداد ۰/۷۱ بود و در مورد پایایی ضرایب ۰/۸۰ تا ۰/۸۸ را گزارش کردند (۱۷).

### یافته‌ها

در این مطالعه ۹۴ نفر وارد مطالعه شدند اطلاعات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 23 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میانگین سن در گروه ممانتین برابر با ۹/۵۵ و میانگین سن در گروه پلاسبو برابر با ۹/۶۱۷ می‌باشد با توجه به سطح معنی‌داری ۰/۰۵ معنادار نبود لذا نشان دهنده آن است که تفاوتی در دو گروه در مورد میانگین سن وجود نداشت. در گروه ممانتین از ۴۷ نمونه آماری تعداد ۱۸ نفر از افراد دارای جنسیت دختر و ۲۹ نفر پسر هستند و هم‌چنین در گروه پلاسبو از مجموع ۴۷ نمونه آماری ۱۵ نفر دارای جنسیت دختر و ۳۲ نفر پسر هستند. با استفاده از آزمون کای دو در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ نشان داده شد تفاوتی در بین دو گروه ممانتین و پلاسبو، از لحاظ جنسیت وجود ندارد.

میانگین و انحراف معیار خطای پاسخ در گروه ممانتین به ترتیب برابر با ۵ و ۴/۸۰ و در گروه پلاسبو به ترتیب برابر با ۷/۷۰ و ۵/۶۳ می‌باشد. میانگین و انحراف معیار پاسخ حذف در گروه ممانتین به ترتیب برابر با ۳/۰۳ و ۲/۵۹ و در گروه پلاسبو به ترتیب برابر با ۳/۸۶ و ۲/۷۹ می‌باشد. میانگین و انحراف معیار پاسخ صحیح در گروه ممانتین به ترتیب برابر با ۱۴۱/۷۹ و ۶/۱۵ و در گروه پلاسبو به ترتیب برابر با ۱۳۸/۹۸ و ۶/۹۳ می‌باشد. میانگین و انحراف معیار زمان پاسخ در گروه ممانتین برابر با ۶۲۱/۵۶ و ۳۶/۶۲ و در گروه پلاسبو برابر با ۶۱۸/۹۸ و ۴۵/۱ می‌باشد. اطلاعات تحلیل واریانس چند متغیره (MANCOVA) نشان می‌دهد که تفاوت دو گروه در خطای ارائه پاسخ، پاسخ حذف و پاسخ صحیح معنی‌دار می‌باشد ( $p < 0/05$ ) و تفاوت دو گروه در زمان پاسخ معنی‌دار نیست ( $p < 0/05$ ) (جدول ۱).

فشار دهد. هدف این است که معلوم شود آیا مراجع رنگ‌ها را می‌تواند تشخیص دهد و توانایی خواندن را دارد. قسمت دوم، کلمات با رنگ‌های هم‌خوان و غیر هم‌خوان ارائه می‌شود. ۴۸ کلمه هم‌خوان با رنگ و ۴۸ کلمه ناهم‌خوان با رنگ هر یک به مدت ۲ ثانیه بر روی صفحه کامپیوتر به شکل تصادفی (زرد، قرمز، سبز، آبی) ارائه می‌شود. فاصله بین ارائه دو محرک ۸۰۰ هزارم ثانیه است. وظیفه آزمودنی این است که صرف نظر از معنای کلمات فقط به رنگ کلمه توجه کند برای مثال کلمه آبی با رنگ سبز نوشته می‌شود. آزمودنی باید بر روی کلید رنگ سبز را فشار دهد. در نمره‌گذاری این آزمون زمان واکنش آزمودنی، تعداد خطاهای نامیدن رنگ (اعلان غلط) و حذف برای هر دو نوع محرک‌های هم‌خوان و ناهم‌خوان و نمره تداخل محاسبه می‌شود (۱۵). در مطالعه قدیری و همکاران (۱۳۸۵) ضریب پایایی آزمون برای زمان واکنش مرحله اول ۰/۶ و برای تعداد خطاها همین مرحله ۰/۵۵ به دست آمده، در مرحله دوم برای زمان واکنش ضریب پایایی ۰/۸۳ و برای تعداد خطاها ۰/۷۸ و در مرحله سوم ضریب پایایی برای زمان واکنش ۰/۹۷ و برای تعداد خطاها ۰/۷۹ به دست آمد (۱۶).

در بررسی حافظه کاری از فراختای اعداد مستقیم و معکوس تست هوش و کسلر و تست بلوک‌های کرسی استفاده شد. فراختای حافظه کوتاه مدت در دو شکل مستقیم و معکوس اعدادی را برای آزمودنی می‌خوانیم. در هر شکل مستقیم ۷ سری داریم و در هر سری اعداد دو کوشش داریم که مجموع نمره در هر کوشش ۱۴ نمره دارد. در هر کوشش زنجیره‌ای از اعداد برای فرد خوانده می‌شود و فرد باید آن‌ها را تکرار کند. در تست بلوک‌های کرسی، از فرد خواسته می‌شود نقاط مختلفی که بر روی صفحه کامپیوتر روشن می‌شود، را به خاطر سپرده و بعد از خاموش شدن نقاط آنها را مجدداً به همان ترتیب ارائه شده بازشناسایی کند. ۳ تا ۹ زنجیره عدد یا شکل وجود دارد و در هر زنجیره دو کوشش وجود دارد و برای هر کوشش یک نمره منظور می‌شود که در مجموع فرد می‌تواند ۱۴ نمره را کسب کند (۱۵). تست مکعب‌های کرسی و فراختای اعداد از زیر مقیاس‌های تست

جدول ۱. مقایسه توجه مستمر در دو گروه

پلاسیبو		ممانتین		متغیرها		
تعداد	انحراف معیار	میانگین	تعداد	انحراف معیار	میانگین	
۴۲	۵/۶۳	۷/۷۰	۳۹	۴/۸۰	۵	خطای ارائه پاسخ
۴۲	۲/۷۹	۳/۸۶	۳۹	۲/۵۹	۳/۰۳	پاسخ حذف
۴۲	۶/۹۳	۱۳۸/۹۸	۳۹	۶/۱۵	۱۴۱/۷۹	پاسخ صحیح
۴۲	۴۵/۱	۶۱۸/۹۸	۳۹	۳۶/۶۲	۶۲۱/۵۶	زمان پاسخ

اطلاعات تحلیل واریانس چند متغیره نشان می‌دهد که تفاوت دو گروه در شنیداری رو به جلو، شنیداری معکوس و جمع معنی‌دار می‌باشد ( $p < 0/05$ ) و تفاوت دو گروه در فراخنای شنیداری معنی‌دار نیست ( $p < 0/05$ ). میانگین در گروه ممانتین برابر با ۴/۴۱ و میانگین در گروه پلاسیبو برابر با ۴/۷۱ می‌باشد. این آزمون در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ معنادار نیست لذا نشان‌دهنده آن است که تفاوتی در دو گروه در مورد متغیر فراخنای شنیداری وجود ندارد (جدول ۲).

میانگین و انحراف معیار شنیداری رو به جلو در گروه ممانتین به ترتیب برابر با ۴/۱۳ و ۱/۰۸ و در گروه پلاسیبو به ترتیب برابر با ۳/۵۷ و ۱/۰۶ می‌باشد. میانگین و انحراف معیار شنیداری معکوس در گروه ممانتین به ترتیب برابر با ۳/۶۷ و ۱/۱۱ و در گروه پلاسیبو به ترتیب برابر با ۳/۱۴ و ۱/۲۲ می‌باشد. میانگین و انحراف معیار جمع در گروه ممانتین به ترتیب برابر با ۷/۷۹ و ۱/۷۷ و در گروه پلاسیبو به ترتیب برابر با ۵/۷۶ و ۲/۲۷ می‌باشد. میانگین و انحراف معیار فراخنای شنیداری در گروه ممانتین برابر با ۴/۴۱ و ۰/۶۳۷ و در گروه پلاسیبو برابر با ۴/۷۱ و ۱/۶۳ می‌باشد.

جدول ۲: مقایسه پاسخ‌ها در آزمون حافظه کاری فعال شنیداری در دو گروه

پلاسیبو		ممانتین		متغیرها		
تعداد	انحراف معیار	میانگین	تعداد	انحراف معیار	میانگین	
۴۲	۱/۰۶	۳/۵۷	۳۹	۱/۰۸	۴/۱۳	شنیداری رو به جلو
۴۲	۱/۲۲	۳/۱۴	۳۹	۱/۱۱	۳/۶۷	شنیداری معکوس
۴۲	۲/۲۷	۵/۷۶	۳۹	۱/۷۷	۷/۷۹	جمع
۴۲	۱/۶۳	۴/۷۱	۳۹	۰/۶۳۷	۴/۴۱	فراخنای شنیداری

برابر با ۰/۴۳۹ به دست آمد که نشان‌دهنده آن است که تفاوتی در دو گروه در مورد متغیر توجه انتخابی وجود ندارد (جدول ۴).

با توجه به جدول ۳، تفاوت دو گروه در متغیرهای نمره و فراخنای دیداری معنی‌دار می‌باشد ( $p < 0/05$ ) (جدول ۳). هم‌چنین با استفاده از آزمون t-test مطابق جدول ۴، p

جدول ۳. مقایسه نمره و فراخنای تست کرسی در دو گروه ممانتین و پلاسبو

متغیرها	ممانتین			پلاسبو		
	میانگین	انحراف معیار	تعداد	میانگین	انحراف معیار	تعداد
نمره	۴/۶۹	۱/۱۲۷	۳۹	۳/۹۳	۱/۵۲	۴۲
فراخنا	۴/۵۹	۰/۹۶۶	۳۹	۴/۴۳	۱/۱۵۱	۴۲

جدول ۴. مقایسه توجه انتخابی در دو گروه

	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P
ممانتین	۳۹	۳/۹۰۱	۲/۷۹	۰/۴۳۹
پلاسبو	۳۶	۳/۶۴	۵/۴۱۵	

## بحث

کمتر از ۰/۰۵ اختلاف معنی داری نشان داده شد در حالی که تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر فراخنای شنیداری مشاهده نشد ( $p < 0.05$ ).

در مطالعه ما حافظه کاری بینایی با توجه به تست کرسی و با استفاده از آزمون تحلیل واریانس چند متغیره در دو گروه ممانتین و پلاسبو اختلاف آماری معنی داری را نشان داد به طوری که بین متغیرهای نمره و فراخنای با مقدار آماره ۰/۶۲۹ و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ اختلاف معنی داری نشان داده شد.

همچنین در این مطالعه توجه انتخابی با توجه به تست استروپ و با استفاده از آزمون تی تست مستقل با مقدار آماره ۰/۴۳۹ و درجه آزادی ۷۳ در سطح معنی داری ۰/۰۵ اختلاف آماری معنی داری را بین دو گروه ممانتین و پلاسبو نشان داده نشد.

نوروترنسمیتر گلو تامات از نوروترنسمیترهای اصلی مغز است که به عنوان نوروترنسمیتر تحریکی و تحت شرایط غیر طبیعی به عنوان نوروتوکسین عمل می کند. به عنوان نوروتوکسین در پاتوژنز اختلالات نورودژنراتیو و ایجاد کننده نقایص شناختی دخیل است و بر عملکرد یادگیری و حافظه تاثیرگذار می باشد (۱۸). رسپتور NMDA گیرنده نوروترنسمیتر گلو تامات است. ممانتین آتاگونست غیر رقابتی

این مطالعه با هدف اثر بخشی ممانتین در بهبود نقایص شناختی (توجه انتخابی، توجه مستمر، حافظه کاری فعال) اختلالات خاص یادگیری بر روی ۴۷ بیمار مبتلا به اختلال یادگیری خاص به عنوان گروه مورد (ممانتین) و ۴۷ بیمار مبتلا به اختلال یادگیری خاص به عنوان گروه شاهد (پلاسبو) مورد ارزیابی قرار گرفت.

در مطالعه ما توجه مستمر با توجه به تست عملکرد مداوم (CPT) و با استفاده از آزمون تحلیل واریانس چند متغیره در دو گروه ممانتین و پلاسبو اختلاف آماری معنی داری را نشان داد به طوری که بین متغیرهای خطای ارائه پاسخ، پاسخ حذف و پاسخ صحیح با مقدار آماره ۰/۶۱۷ و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ نشان داده شد. در حالی که تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه در زمان پاسخ مشاهده نشد ( $p < 0.05$ ).

همچنین در این مطالعه حافظه کاری شنیداری با توجه به آزمون فراخنای اعداد مستقیم و معکوس تست هوش و کسلر و با استفاده از آزمون تحلیل واریانس چند متغیره در دو گروه ممانتین و پلاسبو اختلاف آماری معنی داری را نشان داد به طوری که بین متغیرهای شنیداری رو به جلو، شنیداری معکوس و جمع با مقدار آماره ۰/۶۴۴ و سطح معنی داری



کاری شنیداری و حافظه کاری بینایی) اثربخش بوده است و در توجه انتخابی کودکان مبتلا به اختلال خاص یادگیری بی تأثیر بوده است.

نروترنسمیتر گلو تامات در پاتولوژی اسکیزوفرنی خصوصاً نقایص شناختی نقش دارد (۲۰). در مطالعه‌ی de Lucena و همکارانش در سال ۲۰۰۹ که بر روی ۲۱ بیمار اسکیزوفرنی مقاوم به درمان انجام شد اثر افزودن ۲۰ میلی گرم ممانتین بر کلوزاپین با بهبود قابل توجهی در علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی در مقایسه با پلاسبو همراه بود و داروی ممانتین را در بهبود نقایص شناختی مانند حافظه، سرعت انجام حرکات و توجه بیماران اسکیزوافکتیو و اسکیزوفرنی موثر دانستند (۲۱). بیماران مبتلا به اختلال یادگیری خاص، دارای نقایصی در توجه و حافظه هستند (۱۰). در مطالعه ما نیز داروی ممانتین در بهبود نقایص حافظه کاری و توجه مستمر کودکان مبتلا به اختلال خاص یادگیری مؤثر بود.

تجویز ممانتین در تست ماز در موش‌های طبیعی و موش‌هایی که دچار آسیب کورتکس انتورینال شده بودند در تحقیقی که توسط Zajackowski W و همکارانش انجام شد، نشان داد که در شرایطی مانند آسیب کورتکس انتورینال (از مراکز حافظه) ممانتین می‌تواند اثرات مفیدی بر عملکرد شناختی و بهبود مشکلات حافظه داشته باشد (۲۲).

در مطالعه Open label آینده‌نگر که توسط Owley و همکاران در سال ۲۰۰۶ به مدت ۸ هفته در ۱۴ کودک ۱۲-۳ ساله با اختلال طیف اوتیسم انجام گرفت ممانتین با دوز ۵ تا ۲۰ میلی گرم در بهبود علائم رفتاری و حافظه کودکان بهبود قابل توجه داشت (۲۳).

در مطالعه اریکسون و همکارانش در سال ۲۰۰۷ به صورت Open label آینده‌نگر در ۱۸ بیمار ۱۹-۶ سال طیف اوتیسم انجام گرفت درمان با ممانتین با ماکزیمم دوز ۲۰ میلی گرم در روز تأثیر مثبت قابل توجهی در انزوا و بی‌توجهی کودکان داشت (۲۴). ممانتین در درمان دمانس متوسط و شدید به کار می‌رود و در بهبود عملکردهای رفتاری، مشکلات شناختی و حافظه تأثیر داشته است (۳، ۲۵).

گیرنده NMDA می‌باشد که در درمان نقایص شناختی بیماران دچار آلزایمر (موارد متوسط تا شدید) مورد استفاده قرار می‌گیرد. ممانتین با بلوک گیرنده NMDA، انتقال گلو تامات به رسپتور را مهار کرده و موجب بهبود حافظه می‌گردد (۷).

چندین مطالعه مطرح کننده نقش نروترنسمیتر گلو تامات در پاتوفیزیولوژی ADHD بوده است و ممانتین در تحقیقات انجام شده در بهبود مشکلات شناختی بیماران ADHD موثر بوده است (۸).

در مطالعه‌ای که توسط Natalie D و همکارانش در سال ۲۰۰۸ با عنوان بررسی ویژگی کاهش توجه متمرکز و توجه مستمر در بیماران مبتلا به اختلال بیش فعالی انجام گرفت به این نتیجه رسیدند که افراد مبتلا به ADHD دچار نقص در توجه مستمر بوده‌اند (۱۹).

در مطالعه findling و همکاران در سال ۲۰۰۷ بر روی ۱۶ کودک ۶ تا ۱۲ ساله با تشخیص ADHD نوع combined به مدت ۸ هفته انجام گرفت؛ در هشت کودک ADHD ممانتین با دوز ۱۰ mg روزانه و در هشت بیمار دیگر با دوز ۲۰ میلی گرم روزانه تجویز شد. برای اندازه‌گیری تأثیر ممانتین در بهبود بیماران ADHD Rating Scale و معیار تشخیص شدت بالینی ADHD اندازه‌گیری شد. این مطالعه مطرح کننده تأثیر درمانی ممانتین در کودکان دچار ADHD بود و نشان داد که دوز ۲۰ mg ممانتین با میزان بیشتری از بهبودی همراه بود و نیز برای درمان ADHD کودکان ایمن بود (۱۲). شایع‌ترین عوارض در گروه ممانتین confusion ۶ درصد در مقابل ۵ درصد پلاسبو، dizziness ۷ درصد در مقابل ۵ درصد پلاسبو بود که این مطالعه از نظر عوارض شایع با مطالعه ما هم‌سو بود (۸).

مشکلات توجه از خصوصیات اصلی بیماران ADHD است (۷). این کودکان هم‌چنین دارای مشکلاتی در حافظه کاری هستند و کودکان دچار اختلال یادگیری خاص LD از نظر نقص توجه و نقایص حافظه کاری با کودکان ADHD مشابهند (۱). در مطالعه ما نیز ممانتین در بهبود نقایص شناختی اختلال خاص یادگیری (توجه مستمر، حافظه

Learning Disability .Child Development 2007; 78: 1343-1359.

4.Rogawski, M.A., Wenk, G.L., The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. CNS Drug Rev 2003; 3, 275-308.

5.Gail P. Richards. Jay Samuels. James E. Turnure. James E. Yseeldyke. Sustained and Selective Attention in Children with Learning Disabilities. J Learn Disabil February 1990; 23 (2):129-136

6.Mather, N & Goldstein, S. Learning Disabilities and Challenging Behaviors: A Guide to Intervention and Classroom Management. Paul H. Brooks Publishing Company, 2001. This book was co-written by a psychologist and an educator to assist teachers, in understanding and programming for students with learning disabilities.

7.Gittleman-Kelin R. Kelin DF. Arch Gen Psychiatry 1976; 33(6); 655-64.

8.William j.mc entee,thomas h.crook. Glutamate; it's role in learning, memory and the and aging brain .psychopharmacology 1993; 111; 391-401.

9.Kornhuber J., Kennepohl E., Bleich S., Wiltfang J., Kraus T., Reulbach U., Meineke I. Memantine Pharmacotherapy. A naturalistic study using a population pharmacokinetic approach. Clinical Pharmacokinetics 2007; 46(7):599-612.

10.Krivoy A., Weizman A., Laor L., Hellinger N., Zemishlany Z., Fischel T. Addition of memantine to antipsychotic treatment in schizophrenia inpatients with residual symptoms: A preliminary study. European Neuropsychopharmacology 2008; 18(2): 117-121.

11.Sani G., Serra G., Kotzalidis G., Romano S., Tamorri S., Manfredi G., Giradi P. The role of memantine in the treatment of psychiatric disorders other than the dementias: A review of current preclinical and clinical evidence. CNS Drugs 2012; 26(8): 663-690.

12.Findling RL , Mcnamara Nk , Stensbrey RJ , Maximer R , Periclou A , et al . A Pilot evaluation of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and effectiveness of

نتایج حاصل از مطالعه ما نیز از نظر تأثیر ممانتین بر

روی بهبود مشکلات توجه مستمر و حافظه کاری با موارد فوق هم‌خوانی داشت.

### نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که ممانتین در

بهبود توجه مستمر، حافظه کاری شنیداری و حافظه کاری بینایی اثربخش بوده است در حالی که در توجه انتخابی کودکان مبتلا به اختلال خاص یادگیری بی‌تأثیر بوده است و به لحاظ سبب‌شناسی و مشابهت‌هایی که اختلال یادگیری با اختلال کم‌توجهی/ بیش‌فعالی دارد و ممانتین در بهبود علائم بیش‌فعالی/کم‌توجهی اثر بخشی داشته است می‌توان از این دارو جهت بهبود نقایص شناختی اختلالات خاص یادگیری استفاده نمود.

### تشکر و قدردانی

نتایج این تحقیق حاصل پایان‌نامه دستیاری

تخصصی روان‌پزشکی با عنوان "اثر بخشی ممانتین در بهبود نقایص شناختی اختلالات خاص یادگیری" است که بدین وسیله نویسندگان از همکاری شورای پژوهشی دانشگاه و دانشکده علوم پزشکی اراک و هم‌چنین بیماران و افراد شرکت‌کننده در این مطالعه نهایت سپاس را به عمل می‌آورند.

### منابع

1.Swedo Susan E. et al. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS FIFTH EDITION. Neurodevelopmental disorders. American psychiatric association 2013:66-74.

2.Minkeviciene R, Banerjee P, Tanila H. Memantine improves spatial learning in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. 2004.

3.Geary D. C., Hoard, M.K., Byrd-Craven, J., Nugent L. & Numtee, C .Cognitive Mechanisms Underlying Achievement Deficits in children with Mathematical

- memantine in pediatric patients with attention – deficit / hyperactivity disorder combined type. *J child Adoles psychopharmacol* 2007; 17(1): 19-33.
13. Archibald LM, Gathercole SE. The complexities of complex span storage and processing deficits in specific language impairment. *Journal of memory & language* 2007; 171-194.
14. Hadianfar H. et al. Comparison of attention maintenance in patient with schizophrenia, major depression and normal people. *Journal of Psychology and Educational Sciences* 2008; 37(1): 159-84. [Persian]
15. Jia LJ, Wang WP, Li ZP, Zhen JL, an LW, Duan RS. Memantine attenuates the impairment of spatial learning and memory of pentylentetrazol-kindled rats *Neurol Sci* 2011; 32(4):609-13.
16. Qadiri F, Jazayeri A, Ashayeri H, Qazitabatabaei M. Impairments of executive functions in eschizo-obsessive patients. *Advances in Cognitive Sciences* 2006; (3): 11-24. [Persian]
17. Sdeghi, A., Rabiee M., Abedi M.R. Validation and reliability of the Wechsler intelligence scale for children-IV. *Developmental psychology: Iranian psychologist* 2011; 7(28). [Persian]
18. Ghalimzan Sh., Abedi A. A comparison of attention and executive function profile in normal children and children with learning disabilities. *Journal of learning disabilities* 2014; 3(4): 99-111. [Persian]
19. Natalie D. J. Marchetta ؛ Petra P. M. Hurks ؛ Leo M. J. De Sonnevill ؛ Lydia Krabbendam Jelle Jolles. Sustained and Focused Attention Deficits in Adult ADHD 2008; 11(6) 664-676.
20. Cerullo M., Eliassen J., Nasrallah H. Memantine normalizes brain activity in the inferior gyrus: A controlled pilot fMRI study. *Schizophrenia Research* 1997; (1-3): 294-296.
21. De Lucena D., Fernandes B., Berk M., Dodd S., Medeiros D., Pedrini M., Gama C., Improvement of negative and positive symptoms in treatment refractory schizophrenia : A double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add on therapy to clozapine. *Journal of clinical psychiatry* 2009; 70(10): 1416-1423.
22. Zajackowski W, Quack G, Danysz W. Infusion of (+) -MK-801 and memantine - contrasting effects on radial maze learning in rats with entorhinal cortex lesion *Eur J Pharmacol* 1996; 296(3):239-46.
23. Owley T., Salt J., Guter S., Grieve A., Walton L., Ayuyao N., Cook E. A Prospective open label trial of memantine in the treatment of cognitive, behavioral and memory dysfunction in pervasive developmental disorders. *Journal of child and Adolescent psychopharmacology* 2006; 16(5): 517-524.
24. Erikson C., Posey D., Stigler K., Mullet J., Katschke A., McDougale C., A retrospective study of memantine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology* 2007; 191(1), 141-147
25. Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive text book of psychiatry*. 9<sup>th</sup> ed . Edited by sadock B, sadock U, Ruiz P. Lippicott Williams & Wilkins 2009; 38: 3475-3500.