

# אל תוך המשימה

ADHD, קשב והדינמיקה של בקרה קוגניטיבית

השאלה המארגנת

מה מתרחש כאשר המוח נדרש לעבור שוב ושוב מפעילות הנוצרת מבפנים אל בקרה יציבה ומכוונת מטרה—ומדוע המעבר הזה שונה  
אצל אנשים עם ADHD?

Tomer Avraham, PhD

מהדורה מוסמכת ראשונה · הראיות מעודכנות עד 8 בספטמבר 2026

הרצאה מדעית-חינוכית · אינה אבחנה, טיפול אישי או הנחיית חירום

זכויות יוצרים © 2026 ד"ר תומר אברהם. כל הזכויות שמורות.

Flow Hijacked הוא שם המיזם. אין להעתיק, להפיץ או לעבד מהדורה זו במלואה ללא רשות, למעט ציטוט קצר ומיוחס כדין במקום שהחוק מתיר זאת.

פרסום זה הוא הרצאה מדעית וחינוכית. אין הוא כלי אבחוני, תחליף להערכה קלינית מקיפה או ייעוץ רפואי, פסיכולוגי, חינוכי, תעסוקתי או משפטי המותאם לאדם מסוים. אי אפשר לקבוע ADHD על סמך סריקת מוח, מבחן קוגניטיבי יחיד, רשימת תסמינים ברשתות החברתיות, תגובה סובייקטיבית לתרופה ממריצה או עצם קיומם של קשיי ריכוז. אבחנה מחייבת הערכה קלינית המתאימה לשלב ההתפתחות, עדות לפגיעה תפקודית, בחינה של גיל ההופעה והמהלך, והתייחסות להסברים חלופיים או למצבים נלווים.

התרופות נידונות ברמה המולקולרית, העצבית, הקוגניטיבית, ההתנהגותית והקלינית. הדיון אינו בגדר המלצה לאדם מסוים על תרופה, תכשיר, מינון או שילוב כלשהם, וגם לא על התחלה, המשך או הפסקה של טיפול. החלטה טיפולית מחייבת איש או אשת מקצוע המוסמכים לרשום תרופות ויכולים להביא בחשבון גיל, מצב לב וכלי דם, שינה, תיאבון וגדילה במקרים הרלוונטיים, חרדה, מצב רוח, טיקים, סיכון לשימוש בעייתי בחומרים, פגיעות לפסיכოזה או למאניה, היריון, תרופות נוספות, וכן את מטרותיו והעדפותיו של האדם. אין לשנות טיפול תרופתי בפתאומיות בעקבות הרצאה זו.

הפסיכותרפיה וההתערבויות ההתנהגותיות זוכות כאן לאותה רצינות אינטלקטואלית שמקבל הטיפול התרופתי. אנו מפרידים בין ראיות להפחתת תסמינים, שיפור תפקודי, השפעה על המשפחה או בית הספר, רכישת מיומנויות ארגון, ויסות רגשי ושינוי עצבי. מנגנון עצבי אפשרי אינו מוצג כמנגנון שהוכח רק מפני שההתערבות מועילה מבחינה קלינית.

בסיס המחקר כולל 531 פרסומים שעברו ביקורת עמיתים ונזכו מכפילויות. מתוכם 266 נכללו בליבת השפעה גבוהה לאחר סינון לפי חוקרים בולטים והשפעה ציטוטית; 218 פורסמו בשנים 2022-2026; ו-244 כוללים סתירה, מגבלה, ממצא אפס, תנאי גבול או פרשנות חלופית. המספרים מתארים את מערכת האיסוף, לא את מידת הוודאות. מאמר מצוטט מאוד עשוי להיות מכונן ועדיין מוגבל בשיטתו. מאמר חדש עשוי להיות חשוב ועדיין להמתין לשחזור.

גאבור מאטה ותכני Huberman Lab נבחנו כמקורות הסבר ציבוריים, לא כסמכות מדעית סופית. טענות מהותיות מופרדות מתובנות פנומנולוגיות ונקשרות, ככל האפשר, למחקר ראשוני. הביקורת ברמת קטע מדויק אצל מאטה נשארת מוגבלת בכל מקום שבו לא הייתה גישה חוקית לטקסט מלא. המלצות של קווים מנחים נבדלות מטענות של מדעי המוח המנגנוניים.

כל המודלים המתמטיים בהרצאה הם הפשטות מסבירות הניתנות לבדיקה. אין הם תמונה מילולית של מוחו של אדם, ואין הם מודלים אבחוניים. בפרט, היישום של דינמיקה לא נורמלית, פסאודו-ספקטרום, אנליזת רזולבנט והגברה חולפת ל-ADHD מסומן כהשערה של Flow Hijacked, משום שאין כיום ראיות ישירות ב-ADHD שכוננו את האופרטורים או הגדלים הללו.

ההרצאה משתמשת בשפה מכבדת שאינה מצמצמת אדם לאבחנתו. ניסיון חיים יכול להאיר משמעות ומחיר אנושי; כשלעצמו אין הוא מוכיח שכיחות, מנגנון, סיבה, פרוגנוזה או יעילות טיפול.

נהוג להציג ADHD באמצעות אי-קשב, פעלתנות יתר ואימפולסיביות. אלה רכיבים קליניים הכרחיים, אך הם אינם ממצים את התופעה. אנשים רבים מסוגלים לבצע היטב משימה תובענית בהקשר אחד, ובכל זאת מתקשים להתחיל משימה צנועה או להתמיד בה בהקשר אחר. הם עשויים להיות מוסחים מאוד כאשר התגמול רחוק, ולהישאר שקועים בעוצמה כאשר העניין, הדחיפות, החידוש או התוצאה המיידית גבוהים. לעיתים קוראים לשונות הזאת חוסר מאמץ. מבחינה מדעית היא מזמינה שאלה אחרת: לא רק כמה קשב יש לאדם, אלא כיצד הקוגניציה מוקצית, מתארגנת, מתייצבת, נקטעת, חוזרת ומשתחררת לאורך זמן.

ההרצאה בונה את השאלה מן המופע הקליני החוצה. ADHD מוצגת כהפרעה נורו-התפתחותית הטרוגנית, שביטוייה משתנים עם הגיל, דרישות הסביבה, מנגנוני פיצוי, שינה, לחץ, תחלואה נלווית והקשר. קשיים בתפקודים ניהוליים חופפים ל-ADHD, אך אינם שם נרדף לה. גם לא כל בעיית ריכוז היא ADHD: חסך שינה, חרדה, דיכאון, PTSD, הפרעה דו-קוטבית, השפעת חומרים, אוטיזם, מצבים רפואיים, עומס סביבתי ופיצול קשב הקשור לטכנולוגיה מחייבים בירור בפני עצמם.

ההסבר העצבי אינו מצטמצם למאבק בין רשת ברירת מחדל פתולוגית לבין "רשת חיונית למשימה" אחת. רשת ברירת המחדל תומכת בקוגניציה פנימית מסתגלת, ובה זיכרון אוטוביוגרפי, סימולציה, תכנון ומחשבה הקשורה לעצמי. התנהגות מכוונת מטרה מגייסת ציורים משתנים של רשת הבקרה המצחית-קודקודית, רשתות הקשב הגבית והגחוניות, רשת הבולטות, הרשת הצינגולו-אופרקולרית, מערכות תגמול, לולאות קורטיקו-סטריאטיות, מערכות תלמו-קורטיקליות, רשתות מוחונית, מערכות מוטוריות וחושיות ומערכות זיכרון. לכן השאלות החשובות נוגעות לתזמון ולתיאום: איזו תצורה פועלת, עד כמה היא יציבה, מה משנה את הסתברות המעבר, מה מקדים כשל קשבי רגעי, מה מאפשר כניסה מחדש, ומה מאפשר מעבר מתאים כאשר המשימה הושלמה.

הראיות הדינמיות מבטיחות אך אינן שלמות. מחקרים מסוימים מדווחים על הבדלים בקישוריות תפקודית, תפוסת מצב, זמן שהייה, מעברים, שונות בזמן התגובה, פעילות תנועתית או יציבות של ייצוגי בקרה מניסוי לניסוי. הממצאים משתנים לפי גיל, משימה, שיטת ניתוח, טיפול בתנועת ראש, היסטוריית תרופות והרכב המדגם. אין חתימה רשתית אבחונית יחידה, ואין להחליף בין הפעלה ממוצעת, שונות באות BOLD, שונות התנהגותית, שונות ב-EEG ומטא-יציבות כאילו היו אותו גודל.

דופמין ונוראדרנלין מוצגים כמווסתים תלויי הקשר של הגבר, זיכרון עבודה, עוררות, מאמץ, למידה, תגמול ופעולה - לא כדלק שאזל. האמירה "ADHD היא דופמין נמוך" קולטת את חשיבותן של מערכות הקטכולאמינים, אך מגזימה ביחס לספרות מבוזרת ותלוית אזור. מעורבות של מטרה מולקולרית אינה מוכיחה סיבה אחידה. מתילפנידאט ואמפטמין אינם תרופות זהות מבחינה פרמקולוגית; לאטומוקסטין, גואנפצין, קלונדין, וילוקסזין בשחרור מושהה, בופרופיון ומודפיניל יש מנגנונים, בסיסי ראיות, הקשרים רגולטוריים ופרופילי סיכון שונים.

הטיפול מנותח בכמה שכבות. תרופות יכולות להפחית תסמיני ליבה אצל אנשים רבים ולשנות מדדים עצביים מסוימים, אך הדמיה פרמקולוגית לאחר מנה חריפה אינה מוכיחה "נרמול" מתמשך. פסיכותרפיה וטיפול התנהגותי יכולים לשנות רמזים, הרגלים, מבנה משימה, חיזוק, מטא-קוגניציה, ויסות רגשי, מערכות ארגון והדרך שבה חוזרים לאחר הפרעה. שיפור תפקודי אינו חייב להמתין להוכחה של שינוי עצבי. טיפול משולב עשוי להיות עדיף בתוצאות ובנסיבות מסוימות, אך הרעיון המושך שלפיו תרופה פותחת "מסדרון למידה" עצבי לפסיכותרפיה עדיין מתקבל יותר כסברה אפשרית מאשר כמנגנון שהודגם ישירות.

הסינתזה הסופית מציגה את **מעטפת הקיימות של מצב המשימה** (Task-State Viability Envelope; TSVE): קבוצת המצבים הקוגניטיביים והעצביים המבוזרים שמהם אפשר לשמר ביצוע ברמת סף מוגדרת במשימה מסוימת, לאורך אופק זמן נתון, תחת משטר הפרעות נתון ובמסגרת תקציב בקרה מותר. המודל מפריד בין חביון כניסה, ייצוב, יציאה בלתי רצויה, התאוששות וכניסה מחדש, ושחרור מסתגל. **עקרון שתי היציאות** מציע שהתנגדות ליציאה לא רלוונטית וביצוע יציאה תקפה הן שתי הצלחות בקרה שונות. לכן מיקוד יתר אינו חייב להתפרש כקשב בלתי מוגבל; אפשר לנסחו כפרופיל אחד של מחזור חיים: לכידה קלה וזמן שהייה ארוך כאשר הערך גבוה, לעיתים לצד שחרור איטי אחרי שהמטרה השתנתה.

TSVE היא סינתזה של Flow Hijacked וארכיטקטורה למחקר, לא אבחנה חלופית ולא סמן ביולוגי מבוסס. ערכה תלוי בתחזיות מבחינות, מודלים מתחרים, מדדים הניתנים לזיהוי וממצאים שיוכלו להפריך אותה. מסקנת ההרצאה היא שאין די בתיאור של ADHD כ"מעט מדי קשב". אפשר להגן על תיאור עמוק יותר, כל עוד הוא מנוסח בזירות: הוויסות של קוגניציה בין תצורות מתחרות שונה בממוצע ובדרכים הטרוגניות, כאשר תגמול, בולטות, קטכולאמינים, התפתחות, למידה, שינה, רגש וסביבה משנים את הנוף. האופן שבו השכבות האלה מצטרפות אצל אדם מסוים עדיין נותר שאלה אמפירית פתוחה.

### לכתוב על חוסר עקביות בלי להפוך אותו לאשמה

הקושי היומיומי שנמצא בלב ההרצאה עלול להיות אכזרי דווקא מפני שהיכולת נראית לעין. אדם עשוי לדעת מה עליו לעשות, לייחס לתוצאה חשיבות, להחזיק במיומנות הדרושה - ובכל זאת לא להתחיל בזמן שהתכוון. ביום אחר, או כאשר העניין, הדחיפות, החידוש, השינה, התמיכה והתגמול מסתדרים אחרת, אותו אדם עשוי לפעול בעוצמה מרשימה. מן הפער הזה קל לבנות פסק דין מוסרי: אם הצלחת אז, יכולת להצליח גם עכשיו. המשפט נשמע הגיוני. מבחינה מדעית אין בו די.

אינני כותב את העמודים האלה כדי להחליף פסק דין אחד בסיפור מוחי דטרמיניסטי. הסבר רשתי נעשה מנוכר כאשר מציגים אותו כגורל, ומתמטיקה מקבלת סמכות כוזבת כאשר מסתירים את הנחותיה. המשוואות בהרצאה נועדו להפוך טענות למפורשות יותר ולחשוף אותן לאפשרות של הפרכה. הן אינן מודדות ערך אנושי, כוונה או מאמץ.

גם אינני מבקש להפוך את ההרצאה לתחרות בין תרופה לפסיכותרפיה. תועלת מתרופה אינה מוכיחה שהקושי היה "רק כימי". תועלת מפסיכותרפיה אינה מוכיחה שהבדל נורו-התפתחותי היה "רק פסיכולוגי". התאמה סביבתית אינה כניעה, והסבר ביולוגי אינו מבטל פעולה ובחירה. התערבויות שונות פועלות בשכבות שונות ובקני זמן שונים. תרופה עשויה לשנות את התנאים שבהם משימה נעשית נגישה יותר. אסטרטגיה נלמדת עשויה לשנות את המסלול, את מבנה הרמזים, את מדיניות ההתאוששות או את עלות החזרה. סביבה שקטה יותר עשויה להסיר הפרעה שאין סיבה לדרוש מתרופה או מכוח רצון להתגבר עליה ללא הרף.

הראיות אינן מרשות לספר סיפור יחיד בשם כל האנשים עם ADHD. ההיסטוריה ההתפתחותית, דפוס התסמינים, מין ומגדר, תחלואה נלווית, שינה, ההקשר המשפחתי והחינוכי, דרישות העבודה, חשיפה לתרופות, משאבים והזדמנויות - כל אלה משנים את התמונה. הבדל בין קבוצות אינו קובע מסלול אישי. מודל ראוי חייב להשאיר מקום להטרונגיות, לפיצוי, לצמיחה ולאפשרות שאותו קושי נראה לעין נוצר בדרכים שונות.

לכן בחרתי להראות את אי-הוודאות במקום להחביא אותה ברשימת המקורות. ממצאים רבי השפעה מופיעים לצד תוצאות אפס וביקורת מתודולוגית. רשת ברירת המחדל אינה מוצגת כאויב. דופמין אינו מכל שפשוט התרוקן. מיקוד יתר אינו מקבל הילה רומנטית, אינו מבוטל כאנקדוטה ואינו משמש הוכחה נגד פגיעה תפקודית. סיפורים ציבוריים נבחנים מתוך כבוד לתובנה שהם עשויים להציע ומתוך אותו כבוד לגבולות הראיות.

המטרה העמוקה היא מעשית ואנושית. הסבר טוב יותר אמור להפחית אשמה בלי למחוק אחריות; להרחיב אפשרויות בלי להבטיח שליטה מוחלטת; ולעזור לנו להבחין בין קשב שנמשך זמן רב לבין יכולת לווסת קשב בגמישות ובעיתוי המתאים. המטרה אינה אדם שממוקד תמיד. המטרה היא חופש רב יותר להיכנס למיקוד, להתמיד בו, לחזור אליו ולשחררו כאשר החיים באמת דורשים זאת.

## כיצד לקרוא את הראיות

ההרצאה משתמשת בתוויות גלויות, כדי שטון בטוח לא יהפוך אפשרות לעובדה בלי שנבחין בכך.

### ממצא אמפירי

מה שהנתונים המדווחים מראים ישירות, בתוך גבולות המדגם, התכנון, המדדים, קבוצת השוואה והניתוח. ממצא אמפירי יכול להיות מהימן גם כאשר הוא אינו תומך בפרשנות הרחבה ביותר שניתנה לו.

### פרשנות המחברים

ההסבר שהציעו החוקרים והחוקרים. יש לייצגו נאמנה, אך אין לזהותו עם מה שנמדד בפועל.

### פרשנות מדעית נתמכת

מסקנה הנתמכת בכמה מחקרים או שיטות, תוך שמירה על הטרוגניות ותנאי גבול. זו קטגוריה חזקה מפרשנות של מחקר יחיד וחלשה ממנגנון אוניברסלי.

### סינתזה של Flow Hijacked

שילוב מפורש של ממצאים בתוך מסגרת Flow Hijacked. הסינתזה יכולה להיות סבירה מבחינה מדעית ושימושית מבחינה הסברית, גם אם אינה מופיעה במחקרים המקוריים.

### השערה חדשה

הצעה הניתנת להפרכה שהמחקר הקיים ב-ADHD עדיין לא ביסס. הפורמליזציה של TSVE והרלוונטיות האפשרית של הגברה חולפת בדינמיקה לא נורמלית שייכות לקטגוריה זו בכל מקום שבו הן חורגות מן הממצאים הישירים.

### שאלת מחקר פתוחה

אי-ודאות שהראיות הזמינות אינן פותרות. שאלה פתוחה טובה מציינת איזו תצפית או השוואה עשויה לשנות את המסקנה.

### ראיות נגדיות

ממצא אפס, ממצא שלילי, סתירה רצינית או הסבר חלופי. ראיות נגדיות אינן הסתייגות דקורטיבית; הן משנות את הביטחון בטענה, את היקפה או את ניסוחה.

### גבול קליני

תזכורת לכך שראיות ברמת אוכלוסייה ומודלים של מנגנון אינם קובעים אבחנה או תכנית טיפול של אדם מסוים.

### כללי קריאה

- קשר סטטיסטי אינו מתואר כסיבתיות.
- שינוי חריף אינו מתואר כארגון מחדש לטווח ארוך.
- הבדל מובהק בין קבוצות אינו מתואר כסמן אבחוני.
- המונח "נרמול" משמש רק בצירוף מדד, קבוצת השוואה, גיל, משימה וקנה זמן מוגדרים.
- היעדר שינוי עצבי שניתן לזהות אינו נחשב להיעדר תועלת קלינית.
- הפחתת תסמינים נבדלת מתפקוד ניהולי, לימודים או עבודה, יחסים, ויסות רגשי, בטיחות, איכות חיים ותוצאה ארוכת טווח.
- השפעה ומהימנות מדורגות בנפרד. מספר ציטוטים מסייע לזהות את עמוד השדרה האינטלקטואלי; אין הוא מחליף איכות תכנון, שחזור, ישירות או עדכניות.

## המסלול בהרצאה - חלקים I-VI

### I. הפרדוקס של קשב זמין אך לא אמין

ההרצאה נפתחת בפער שבין יכולת לבין גישה אמינה אליה. התחלת משימה, התמדה, הפרעה, מיקוד יתר ושונות בביצוע מציבים בעיה שמודל פשוט של "כמות קשב" אינו פותר. הפרשנות המוסרית של חוסר עקביות מופרדת מן השאלה המדעית.

### II. מהי ADHD - ומה היא אינה

המופע האבחוני, הפגיעה התפקודית, המופעים הקליניים, התחלואה הנלווית וההטרונות מוגדרים לפני הצגת מדעי המוח. תסמיני ADHD נבדלים מקשיים בתפקודים ניהוליים, שונות רגילה, חסך שינה, לחץ, חרדה, דיכאון, PTSD, הפרעה דו-קוטבית, השפעת חומרים, אוטיזם, מצבים רפואיים ופיצול קשב הקשור לטכנולוגיה.

### III. הפרעה התפתחותית שמהלכה משתנה

ADHD בילדות, בגיל ההתבגרות ובבגרות אינן מתמזגות לקטגוריה עצבית אחת. התפתחות קליפת המוח, הסטריאטום, המוחון, החומר הלבן והרשתות נבחנות לצד התמדה לאורך השנים, הפוגה חלקית, הישנות, פיצוי, זיהוי מאוחר, הבדלים בין המינים ושינויים בדרישות הסביבה.

### IV. ארכיטקטורה סיבתית ללא גורל וללא אשמה

תורשתיות, נטייה פוליגנית שכיחה, וריאנטים נדירים, מתאמים גנטיים, פגות, סיכונים טרום-לידהיים וסביבתיים, מצוקה, לחץ, הקשר משפחתי, התקשרות ותנאים חברתיים-כלכליים נבחנים בלי לצמצם ADHD לגנים בלבד או ליחסי ילדות בלבד. האטיולוגיה, המצב בהווה ומטרת הטיפול נותרים שאלות שונות.

### V. קשב אינו כושר יחיד

ברירה, ערנות מתמשכת, זיכרון עבודה, עיכוב תגובה, בקרה יזומה ותגובתית, זיכרון פרוספקטיבי, התחלת משימה, מאמץ, דיחוי, תזמון, נדידת מחשבות, מעבר בין משימות ומיקוד יתר מפורקים לפעולות בעלות מדדים ואופני קושי שונים.

### VI. צוות הרשתות - מעבר ל"ברירת מחדל מול רשת חיובית למשימה"

רשת ברירת המחדל, רשת הבקרה המצחית-קודקודית, רשתות הקשב הגבית והגחונית, רשת הבולטות, הרשת הצינגולו-אופרקולרית, מערכות תגמול, לולאות קורטיקו-סטריאליות, מערכות תלמו-קורטיקליות, רשתות מוחניות ומערכות מוטוריות, חושיות, היפוקמפאליות ותלויות-זיכרון נכנסות למפה. משימה נתפסת כתצורה זמנית של מערכות, לא כהפעלה של רשת אחידה אחת.

### VII. מפעילות פנימית אל בקרה מכוונת מטרה

השערת ההפרעה ההיסטורית של רשת ברירת המחדל מוצגת ולאחר מכן מתעדכנת. המוקד עובר למעברים ממנוחה למשימה וממשימה למנוחה, לייצוגי בקרה מצחיים-קודקודיים, לבחירה של רשת הקשב הגבית, לבוררות של רשת הבולטות והרשת הצינגולו-אופרקולרית, להערכת ערך, למה שמקדים מעידת קשב, למעורבות מוצלחת וליציאה ספונטנית מן המשימה.

### VIII. המוח לאורך זמן - שונות, מצבים ומטא-יציבות

במקום להסתפק בהפעלה ממוצעת, נבחנו שונות בזמן התגובה, שונות ב-BOLD ובמדדים אלקטרופיזיולוגיים, קישוריות דינמית, תפוסת מצב, זמן שהייה, הסתברויות מעבר, מודלים של מצבים חבויים, יציבות של ייצוגי בקרה מניסוי לניסוי, פעילות מקומית דמוית שינה, קריטיות ומטא-יציבות. הבדלים בין מדדים וגמישות אנליטית נשארים גלויים.

### IX. מדוע ההקשר יכול לשנות את אותו אדם

עיתוי תגמול, עלות מאמץ, חידוש, בולטות רגשית, אינטרוספציה, עוררות, שינה, שלב צירקדי, לחץ ודרישת המשימה עשויים לשנות את הביצוע של אותו אדם. שיפור בעקבות תמריץ אינו מוכיח שהקושי היה רצוני. מיקוד יתר נבחן כלכידה חזקה, התמדה חזקה, שחרור לקוי או צירוף ביניהם.

### X. דופמין ונוראדרנלין כפרמטרים של בקרה

סינתזה ושחרור של דופמין, נשאים, משפחות קולטנים, מסלולים אזוריים, איתות טובי ופאזי, חיזוי תגמול, נוראדרנלין שמקורו בגרעין הכחול, איתות אלפא-2A, יחס אות לרעש, בקרת הגבר ויחסי U הפוכה נקשרים לקוגניציה בלי להציג ADHD כחסר כללי בקטכולאמינים.

### XI. טיפול תרופתי - מולקולות שונות וקני זמן שונים

מתילפנידאט, דקסמתיילפנידאט, תכשירי אמפטמין, ליסדקסאמפטמין, אטומוקסטין, גואנפצין, קלונדין, וילוקסזין בשחרור מושהה, בופרופיון ומודפניל מושווים לפי מנגנון, יעילות, תפקוד, גיל, מינון, תחילת פעולה, משך כיסוי, תופעות לוואי, הפסקה ואי-ודאות ארוכת טווח. שימוש טיפולי מופרד מהסטה משימוש רפואי ומשימוש לא רפואי.

### XII. טיפול תרופתי כוויסות של דינמיקה רשתית

השפעה חריפה על היעד הפרמקולוגי נבדלת מהסתגלות כרונית. הראיות על רשת ברירת המחדל, מערכות בקרה וקשב, רשת הבולטות והרשת הצינגולו-אופרקולרית, מעגלי תגמול, מדדים תלמיים ומוחוניים, EEG, קישוריות, גמישות, זמן שהייה, הבדלים בין מגיבים וחזיו תגובה נבחנות בלי להניח שכל שינוי מיטיב הוא "נרמול".

### XIII. פסיכותרפיה, התנהגות והארכיטקטורה שסביב הקשב

טיפול קוגניטיבי-התנהגותי המותאם ל-ADHD, עבודה מטא-קוגניטיבית וארגונית, פתרון בעיות, גישות לזיוסות רגשי, הדרכת הורים התנהגותית, התערבויות בבית הספר, פסיכו-חינוך, עבודה מוטיבציונית, קשיבות, גישות מבוססות קבלה, אימון אישי, טיפול מרחוק, כלים דיגיטליים, אימון קוגניטיבי ונירופידבק מדורגים לפי מטרותם, השפעתם על תסמינים ותפקוד, התמדה לאורך זמן והראיות העצביות.

### XIV. פסיכותרפיה ותרופה יחד - שכבות בקרה שונות

הספרות הישירה על פסיכותרפיה ומדעי המוח, שהיא עדיין מצומצמת, נבדלת מן הראיות הקליניות. ניסויים רב-מערכתיים מרכזיים ומחקרי ההמשך שלהם מפורשים לפי תוצאה וקנה זמן. משלימות, אפשרות להפחתת מינון והרעיון של "מסדרון למידה" הנפתח בעזרת תרופה נבחנים בלי לטעון לסינרגיה עצבית שלא נמדדה.

### XV. סיפורים ציבוריים וסמכויות קליניות תחת ביקורת

ההסבר ההתפתחותי והיחסי של גאבור מאטה זוכה לדיון רציני ומכבד, ובה בעת טענותיו על תורשה, התקשרות, טראומה וריפוי מדורגות מול המחקר העכשווי. טענות של Huberman על רשתות, דופמין, ממריצים, הבזק הקשב, מיקוד חזותי, אומגה 3, מודפניל, מדיטציה וטלפונים חכמים ממופות אל מקורות ראשוניים. קווים מנחים מושווים כהמלצות קליניות, לא כהוכחה למנגנון.

### XVI. חדר הסתירות

ההסבר המתגבש ניצב מול אי-התכנסות מרחבית, תוצאות אפס, אפקטים קטנים ומבוזרים, תנועת ראש, היסטוריית טיפול תרופתי, משתנים וסקולריים ועיבוד מקדים, הבדלי גיל ומין, תחלואה נלווית, הטיית פרסום, היסק הפוך וגמישות אנליטית, וכן מול היעדרו של סמן אבחוני יחיד. כאשר הראיות מתנגדות לסינתזה, הסינתזה משתנה.

### XVII. הסינתזה של Flow Hijacked - מעטפת הקיימות של מצב המשימה

כניסה, ייצוב, יציאה בלתי רצויה, התאוששות, כניסה מחדש ושחרור מסתגל משתלבים במסגרת של מרחב מצבים המותאם למשימה ולהקשר. דינמיקה עצבית מהירה נבדלת מתהליכי למידה והתפתחות איטיים יותר. מטא-יציבות משמשת רק כאשר היא מתורגמת למדד. אופרטורים לא נורמליים, פסאודו-ספקטרום, הגבר רזולבנט והגברה חולפת מוצגים כהשערות מפורשות. החלק מסתיים בתחזיות, הסברים מתחרים, אפשרויות הפרכה ותשובה אנושית לשאלה המארגנת.

### השאלה שנשאלת קבועה

מה מתרחש כאשר המוח נדרש לעבור שוב ושוב מפעילות הנוצרת מבפנים אל בקרה יציבה ומכוונת מטרה - ומדוע המעבר הזה שונה אצל אנשים עם ADHD?

השאלה אינה מניחה מראש שקיים פגם יחיד במעבר. היא מאגדת מדדים שלעיתים קרובות נחקרים בנפרד.

### הטיעון המצטבר

1. הסבר המבוסס רק על "כמות קשב" אינו מסביר שונות גדולה בין הקשרים.
2. יש להגדיר את התופעה הקלינית לפני שמייחסים לה מנגנון עצבי.
3. התפתחות וריבוי מסלולים סיבתיים מגבילים כל פירוש של מבוגרים או של מדגם חד-פעמי.
4. "קשב" מתפרק לפעולות המגייסות מערכות שונות.
5. קוגניציה מכוונת מטרה היא תצורה מבוזרת זמנית, לא רשת אחת שנדלקת כאשר אחרת נכבית.
6. תזמון, יציבות, הפרעה ומעבר עשויים לחשוף מידע שממוצע ההפעלה מסתיר.
7. תגמול, בולטות, עוררות, שינה, רגש וקטכולאמינים משנים את משטר הפעולה.
8. תרופה, פסיכותרפיה, התנהגות וסביבה פועלות בשכבות ובקני זמן שחופפים רק בחלקם.
9. ממצאי אפס ומגבלות שיטה מצמצמים את מרחב הסינתזה המותרת.
10. TSVE הופכת את הסינתזה שנוטרת להגדרות, מדדים, תחזיות ואפשרויות הפרכה.

### שאלות שחוזרות בכל רמה

- איזו מערכת או תצורה פועלת, ביחס לאיזו משימה ובאיזו נקודת זמן?
- באיזו קלות נכנסים לתצורה?
- עד כמה הביצוע נשאר ברמת הסף לאחר הכניסה?
- איזו הפרעה פנימית או חיצונית משנה את הסתברות היציאה?
- באיזו מהירות ובאיזו עלות המערכת יכולה להתאושש?
- האם היא מסוגלת להשתחרר ביעילות כאשר המטרה משתנה?
- מה דמוי תכונה, מה תלוי מצב ומה משתנה לאורך ההתפתחות?
- מה משתנה בעקבות תרופה, פסיכותרפיה, אימון, התאמת סביבה, שינה או תגמול?
- האם הראייה ישירה, מוסקת, מסונזת, היפותטית או עדיין חסרה?

### גבול הטענה

ההרצאה יכולה לבסס ש-ADHD היא הפרעה קלינית וביולוגית הטרוגנית, התפתחותית ובעלת תורשתיות גבוהה ברמת האוכלוסייה; שהיא קשורה להבדלים קוגניטיביים ועצביים מבוזרים ומשתנים; ושכמה טיפולים מבוססי ראיות מועילים בממוצע. היא יכולה לתמוך בפרשנות המדגישה תיאום וויסות בין מערכות. היא יכולה להציע את TSVE כארכיטקטורה מחקרית עקבית. אין היא יכולה לבסס סיבה עצבית יחידה, חתימה רשתית אבחונית אחת, פרופיל מחזור חיים אוניברסלי, אופרטור ADHD לא נורמלי ישיר או חיזוי של טיפול אישי מן הנוירו-מדע המוצג בה.

# הפרדוקס של קשב זמין אך בלתי מהימן

הפער בין יכולת נראית לעין לבין גישה לא אמינה אליה מחייב מודל החורג מ'כמות קשב'.

אין זה מדויק לתאר הפרעת קשב ופעלתנות יתר (attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD) באמצעות מד שתמיד מצביע על רמה נמוכה. החידה הקלינית הנאמנה יותר היא שהגישה לקשב, לפעולה ולהתמדה אינה ניתנת לשליטה באופן אחיד לאורך זמן ובהקשרים שונים. אדם עשוי לדעת בדיוק מה עליו לעשות, להחזיק במיומנות הדרושה, לייחס חשיבות לתוצאה – ובכל זאת לא להצליח להרכיב מצב משימה עמיד. כאשר מופיעים דחיפות, חידוש, משוב מיידי, עניין עז או אחריות חברתית, אותו אדם עשוי לפעול במהירות ובסיבולת יוצאות דופן. הניגוד הזה אינו מוכיח שהפרעת הקשב רצונית; הוא מלמד שקיבולת ושליטה מהימנה הן משתנים שונים.

## 1 המשימה היומיומית שנותרת בלתי גמורה

משימה יומיומית היא גשוש קליני רב-עוצמה דווקא משום שאינה דרמטית. היא יכולה להיות קצרה, מוכרת ובת-ביצוע מבחינה אובייקטיבית: להשיב להודעה, לפתוח מסמך, לסדר כביסה, לשלוח טופס או להתחיל מטלת קריאה. ובכל זאת יש לה כמה תכונות המקשות על רבים עם ADHD. התגמול שלה נדחה. אות הפתיחה חלש. נקודת הסיום אינה חיה מבחינה רגשית. יש בה מעט חידוש ומעט תוצאות ביניים. לעיתים היא דורשת להחזיק כוונה בזמן שמופיעים גירויים מתחרים, לשוב לאחר הפרעה, ולייצר קצב עבודה באופן עצמאי. כישלון כאן מתואר לא פעם כחוסר ידע או חוסר מוטיבציה. אלא שהאדם עשוי להסביר את המשימה, לצפות את תוצאותיה ולבצע משימה דומה כאשר מועד חיצוני דוחס את הזמן. מה שמשתנה אינו בהכרח הכושר האצור, אלא ההסתברות שכושר זה יגויס ברגע הנדרש וישיאר זמין די זמן כדי להשפיע. הבחנה זו עומדת מאחורי ההפרדה של בארקלי בין ידיעה לביצוע, מאחורי המודל המוטיבציוני של סונוגה-בארק, ומאחורי עבודות מאוחרות המדגישות הטרוגניות ולא ליקוי ניהולי יחיד (Barkley 1997, DOI 10.1037/0033-2909.121.1.65, PMID 9000892; Sonuga-Barke 2003, DOI 10.1016/j.neubiorev.2003.08.005, PMID 14624804; Nigg 2005, DOI 10.1016/j.biopsycho.2004.11.011, PMID 15950017).

לכן היחידה הקלינית החשובה אינה רק „האם האדם מסוגל להתרכז?“, אלא רצף: האם כוונה יכולה לשרוד דיחוי; האם אפשר להיכנס למצב משימה; האם אפשר להגן עליו ממחשבה הנוצרת מבפנים ומבולטות חיצונית; האם אפשר לשוב אליו לאחר שיבוש; והאם אפשר לשחרר אותו כאשר אינו מועיל עוד? בחלקים הבאים יתורגם רצף זה לפעולות קוגניטיביות ולתצורות עצביות המקיימות ביניהן יחסי גומלין. בשלב זה די לראות מדוע מודל בינארי של קיבולת נכשל.

בבול הראיות

**משפט ליבה.** המשימה שנותרת בלתי גמורה אינה הוכחה שהיכולת איננה; היא עדות לכך שהיכולת אינה נעשית זמינה באופן מהימן ברגע הנכון.

בבול הראיות

**רעיון לתרשים – קיבולת לעומת גישה.** שתי עמודות „קיבולת“ שוות בגובהן מזינות שתי סדרות זמן שונות. עקבה אחת נכנסת באופן מהימן לרצועות ביצוע משימתי ונשארת בה; האחרת מתקרבת אליה, יוצאת ממנה ושוב אליה שוב ושוב. בשלב זה אין לסמן אזור מוחי כלשהו.

## 2 „אינני מצליח להתחיל“ לעומת „אינני מצליח לעצור“

התחלת משימה ושחרור ממשימה עלולים להיכשל בכיוונים שנראים הפוכים. „אינני מצליח להתחיל“ עשוי לכלול רמז פתיחה חלש, מטרות עמומות, מאמץ צפוי גבוה, תגמול רחוק, אי-ודאות לגבי הפעולה הראשונה או כישלון להחזיק את הכוונה בזמן שאירועים אחרים נכנסים. „אינני מצליח לעצור“ עשוי לכלול עניין עז, משוב מיידי, תגמול שהולך ומתגבר, רתיעה מעלות המעבר, התמד יתר, או כישלון לייצג התחייבות מאוחרת בעוצמה מספקת כדי לסיים את הפעילות הנוכחית. שני המצבים יכולים לדור באותו אדם, מפני שאף אחד מהם אינו נתפס במלואו בכמות יחידה ששמה קשב.

זו הסיבה הראשונה להתייחס ל-ADHD כאל בעיית ויסות ולא כאל העדר מילולי של קשב. ויסות כולל בחירה, כניסה, ייצוב, הקצאה, הפרעה, מעבר ושחרור. לאותה מערכת יכול להיות קשה להיכנס לתצורה אחת וקשה לצאת מתצורה אחרת. המחקר האמפירי על מיקוד יתר (hyperfocus) עדיין צעיר, נשען במידה רבה על דיווח עצמי, דגימות נוחות והגדרות מתפתחות; לכן הסימטריה הזאת היא פרשנות קלינית נתמכת ולא מנגנון עצבי מוכח (Hupfeld, Abagis & Shah 2019, DOI 10.1007/s12402-018-0272-y, PMID 30267329; Ashinoff & Abu-Akel 2021, DOI 10.1007/s00426-019-01245-8, PMID 31541305; Hupfeld et al. 2024, DOI 10.1038/s41598-024-70028-y, PMID 39169147).

ההבחנה משנה גם את שאלות הטיפול. טיימר עשוי לסייע לאדם לעזוב משימה שובת-לב אך לא לעשות דבר כדי להפוך משימה עמומה למושכת דיה לכניסה. פירוק העבודה לפעולות ראשונות נראות לעין עשוי להפחית

את עלות ההתחלה אך לא להגן על המצב מפני התראה לוכדת. תרופה יכולה לשנות עוררות, הערכה או בקרה, ואילו שגרות נלמדות משנות את מערך הרמזים ואת הנתיב הסביבתי לפעולה. „הקשב השתפר” הוא תיאור גס מדי להשפעות שונות אלו.

### 3 ביצוע משתנה אינו העדר יכולת

ADHD קשורה במידה ניכרת לשונות בביצוע, אך יש לנקוב בשם המדויק של השונות. במטלות זמן תגובה, הבדל קבוצתי מתבטא לעיתים לא רק במהירות הממוצעת או בדיוק, אלא בהתפלגות רחבה ומוטה יותר לימין: תגובות רבות בטווח הרגיל וביניהן תגובות איטיות במיוחד. לכן ממוצע עלול להסתיר את המבנה הזמני של הביצוע. לשני אנשים יכול להיות אותו זמן תגובה ממוצע, כאשר האחד מתון בעקביות והאחר נע בין תגובות מהירות מאוד לאיטיות מאוד.

הדפוס חשוב מפני שהוא מציע שהמנגנון עשוי להימצא בחלקו בשליטה תודעתית במצב, ולא בחישוב אחיד שנחלש. אולם גם „שונות בזמן התגובה” אינה עצם ביולוגי יחיד. סטיית תקן, מקדם השתנות, פרמטר הזנב בהתפלגות אקס-גאוסיאנית, תנודה בתחום התדר, פרמטר במודל סחף-דיפוזיה ומנבא עצבי ברמת הניסוי – כל אחד עונה על שאלה אחרת. עבודה עדכנית ברמת הניסוי מדגישה שאסור להשוות בפשטות בין שונות ממוצעת באות BOLD לבין שונות התנהגותית (Tamm et al. 2025, DOI 10.1016/j.jnirp.2025.100263, PMID 40511327). הטענה הבטוחה היא שיציבות הביצוע היא פנוטיפ חשוב; הטענה הבלתי בטוחה היא שתנודה אחת ברשת מסוימת הוכחה כגורם לכל ניסוי איטי.

השונות חושפת גם טעות מוסרית. משקיפים נוטים להתייחס לביצוע הטוב ביותר של אדם כאל עדות למה שאמור להיות זמין ברציפות. אלא שמקסימום אינו מדד לשליטה מהימנה. זמר המסוגל להגיע לצליל פעם אחת אינו בהכרח בעל טכניקה קולית יציבה; רשת היוצרת לרגע תצורה יעילה אינה בהכרח מחזיקה אותה מול הפרעות יומיומיות. הפגיעה הקלינית נובעת מהתפלגות הביצוע בזמן אמיתי, לא מעצם קיומן של פסגות בודדות.

גבול הראיות

**גבול ראיות – סתירה.** מחקרים עצביים אחדים מוצאים שונות מוגברת ב-ADHD; אחרים מוצאים ירידה ייחודית למערכת, שונות ללא שינוי, או העדר תיווך ישיר של שונות בזמן התגובה. אין לאחד תחת ציר יחיד שונות התנהגותית, שונות באות BOLD, גמישות קישורית, אנטרופיה ושונות EEG.

### 4 מיקוד יתר מערער שפה של חסר בלבד

מיקוד יתר מתייחס באופן רחב לאפיזודות של שקיעה חזקה או ממושכת במיוחד, המלוות לעיתים בירידה במודעות לזמן או לדרישות מתחרות ובקושי להתנתק. סקרים מציעים שאנשים בעלי רמות גבוהות יותר של תסמיני ADHD מדווחים על אפיזודות כאלה בתדירות גבוהה יותר, ושאלונים חדשים מנסים להפריד נטייה כללית מחוויות מבודדות (Hupfeld et al. 2019, PMID 30267329; Groen et al. 2020, DOI 10.1016/j.ridd.2020.103789, PMID 33126147; Hupfeld et al. 2024, PMID 39169147). ספרות זו חשובה מדעית מפני שהיא מבליטה את אי-שלמותו של הסבר המבוסס על חסר בלבד.

מכאן לא נובע שמיקוד יתר ייחודי ל-ADHD, מועיל תמיד, או נוצר באמצעות חתימת דופמין ידועה. שקיעה עמוקה מופיעה גם בזרימה, במומחיות, במשחק, בעבודה יצירתית, באוטיזם, בתופעות כפייתיות ובפעילות רגילה בעלת עניין גבוה. מדדים קיימים נבדלים בשאלה אם הם מדגישים משך, עוצמה, תפוקה, הזנחת צרכים גופניים, אובדן תחושת זמן או קושי לעבור. דגימות רבות נבחרות מעצמן, ובחלקן מעט משתתפים בעלי אבחנה קלינית. מחקרים עצביים ישירים של מיקוד יתר ייחודי ל-ADHD כמעט שאינם קיימים.

המסקנה האחראית צרה יותר ומעניינת יותר: קשב ממושך מאוד בהקשרים נבחרים יכול להתקיים לצד פגיעה משמעותית בהקצאה גמישה התואמת למטרה. לעיתים מיקוד יתר עשוי להיות זרימה יצרנית; באפיזודות אחרות הוא עשוי להיות לכידה – הקשב יציב, אך היציבות משרתת אופק לא נכון. השאלות המרכזיות הן מה יזם את המצב, מה שומר על יציבותו, האם האדם מסוגל להפנותו מרצונו, ואילו עלויות מצטברות מחוץ למוקד.

ביצוע לא עקבי מתפרש חברתית כבחירה. אם אדם הצליח ביום שלישי, כישלון ביום רביעי עשוי להיראות כהתרסה, אדישות, עצלות, מניפולציה או פגם באופי. ההיסק מובן, מפני שחיזוי חברתי רגיל מניח גישה יציבה יחסית לכוונה. הוא נעשה מזיק כאשר השונות עצמה היא חלק מן ההפרעה.

אין פירוש הדבר שכל התחייבות שהוחמצה הייתה בלתי נמנעת מבחינה עצבית או שאחריות נעלמה. פירוש שיש לעצב אחריות סביב בעיית השליטה בפועל. אפשר לשלב אחריות עם רמזים חיצוניים, לולאות משוב קצרות יותר, הפחתת עמימות, תכנון כניסה מחדש, טיפול בשינה, תרופה כאשר היא מתאימה, ומיומנויות לרצף פעולות ולייצוג זמן. בוושה מספקת בולטות, אך אינה מספקת באופן מהימן ארכיטקטורת משימה. למעשה, בוושה יכולה להגביר הימנעות ולצרוך את משאבי זיכרון העבודה והוויסות הרגשי הנדרשים לפעולה.

הניסוח האנושי הוא גם בר־בדיקה יותר. במקום לשאול אם האדם „רצה מספיק“, יש לשאול אילו תכונות של המשימה שינו את ההתנהגות: מידיות, חידוש, מבנה, עניין, סיכון, נוכחות חברתית, עייפות, שעה ביום או עומס רגשי. שינויים תלויי־הקשר נעשים נתונים על מערכת בקרה. הם יכולים לכוון טיפול בלי להעמיד פנים שהאדם חסר אונים או בוחר בכל מעידה.

## 6 **שאלת המעבר המרכזית**

ההרצאה מאורגנת סביב מעבר אחד: **מה קורה כאשר מוח חייב לעבור שוב ושוב מפעילות הנוצרת מבפנים אל בקרה יציבה ומכוונת־מטרה, ומדוע המעבר הזה שונה ב־ADHD?** הניסוח חשוב. פעילות הנוצרת מבפנים איננה רעש; היא כוללת זיכרון אוטוביוגרפי, הדמיה, תכנון, הערכה עצמית, דמיון ומחשבה ספונטנית. בקרה מכוונת־מטרה איננה „רשת חיובית למשימה“ אחת; היא דורשת תיאום זמני בין ברירה חושית, זיכרון עבודה, הערכה, פעולה, ניטור שגיאות ומערכות השומרות על מערך משימתי.

המעבר יכול להיכשל בכמה נקודות. ייתכן שהמשימה המיועדת לעולם לא נעשית בעלת ערך או קונקרטית דיה לגיוס בקרה. התצורה הנדרשת עשויה להיבנות אך להישאר רדודה וקלה להסטה. חידוש חיצוני או מחשבה פנימית עשויים לנצח בתהליך בורות. מעידת קשב יכולה להתחיל לפני המודעות. כניסה מחדש לאחר הפרעה עשויה לדרוש בנייה מחודשת של מודל המטרה. ומנגד, מצב שובה־לב עשוי להתייצב עד כדי כך ששחרור מסתגל מתעכב.

יש להפריד השערות אלו מממצאים מבוססים. ADHD מבוססת קלינית כהפרעה התפתחותית הטרוגנית. נמצאו הבדלים קבוצתיים בקוגניציה, במבנה, בתפקוד, בתגמול, בתזמון ובתגובה לטיפול הרגיש לקטכולאמינים. מצטברות ראיות לכך שבחלק מן הדגימות קיימים הבדלים בתפוסת מצב, בזמן שהייה, בקישוריות או ביציבות ייצוגים. מנגנון מאוחד ולא־לינארי במרחב המצבים עדיין אינו מבוסס; זוהי סינתזה שיש לבחון.

## 7 **מקרא אפיסטמי לכל ההרצאה**

כל אמירה מרכזית בהרצאה שייכת לאחת מחמש קטגוריות.

1. **ממצא אמפירי:** מה מדד מחקר מסוים ישירות בדגימתו ובמסגרת תכנונו.
2. **פרשנות המחברים:** המשמעות הסיבתית או המנגנונית שהציעו מחברי המחקר.
3. **היסק מדעי רחב יותר:** מסקנה הנתמכת על פני מחקרים אך לא נמדדה ישירות בניסוי יחיד.
4. **סינתזה של Flow Hijacked:** מודל מארגן המחבר ממצאים מבוססים בלי לטעון שהמכלול כולו נצפה ישירות.
5. **השערה חדשה:** טענה בת־הפרכה שהראיות הישירות לגביה ב־ADHD חסרות או ראשוניות.

הקטגוריות מונעות שלוש טעויות שכיחות. הבדל קבוצתי מהימן סטטיסטית איננו בדיקת אבחון אישית. המטרה המולקולרית של טיפול אינה מוכיחה שההפרעה הלא־מטופלת נגרמת ממחסור באותה מטרה. מטפורה המארגנת כמה ממצאים אינה נעשית אוטומטית למנגנון. לעבודה מצוטטת מאוד יש משקל היסטורי, אך מספר ציטוטים אינו הערכת סיכון להטיה. ראיות חדשות יכולות לסייג מודלים קנוניים, וממצאי אפס הם חלק מן התשתית ולא מכשול לסיפור.

ההרצאה שומרת גם על גבול קליני. היא מסבירה ראיות ועקרונות טיפול; היא אינה מאבחנת אדם, ממליצה על מרשם אישי או מחליפה הערכה של שינה, מצב רוח, טראומה, שימוש בחומרים, מצבים רפואיים והקשר.

## **קריאה מדויקת יותר של חוסר העקביות**

הפרדוקס המרכזי מתבהר כאשר מפרידים בין יכולת לבין גישה ליכולת. יכולת מתארת מה אדם מסוגל לעשות בתנאים מיטיבים. גישה מתארת עד כמה אפשר לגייס את אותה יכולת בזמן הנדרש, בתוך השילוב הממשי של דיחוי, עמימות, עייפות, הסחה, רגש וערך מתחרה. ביצוע מוצלח אחד מלמד שהפעולה אפשרית; הוא אינו מוכיח שהפעולה נגישה באותה מידה בכל הקשר. בדומה לכך, כישלון יחיד אינו מוכיח שהיכולת נעדרת. היחידה הקלינית החשובה היא התפלגות של מחזורי משימה, לא פסק דין הנגזר מרגע יחיד.

נחשוב על שני אנשים בעלי דיוק ממוצע זהה. הראשון נכנס למשימה במהירות, נשאר יציב ומבצע תיקונים קטנים. השני שווה זמן רב מחוץ למשימה, נכנס בבת אחת כאשר הדחיפות עולה, עובד בעוצמה, עוזב בעקבות הפרעה ואינו מצליח לחזור. הממוצע מסתיר את ההבדל הקובע את התפקוד היומיומי. לכן יש להפריד בין חביון כניסה, זמן שהייה, רגישות להפרעה, זמן התאוששות ושחרור לאחר השלמה.

ההבחנה מגינה גם מפני טעות מוסרית. תלות בהקשר אינה הופכת את הקושי לרצוני. כל מערכת בקרה ביולוגית תלויה בהקשר; השאלה המדעית היא אילו משתנים משנים נגישות ויציבות, אצל מי ובאיזו עלות. האחריות אינה נעלמת, אך היא עוברת מהאשמה אל בניית תנאים, מיומנויות וטיפולים ההופכים פעולה מכוונת לזמינה באופן אמין יותר.

## **מהימנות היא חלק מן הפנוטיפ, לא הערת שוליים**

מודל של יכולת שואל בדרך כלל אם אפשר לבצע פעולה בתנאי בדיקה תקינים. מודל של ויסות שואל משפחה קשה יותר של שאלות: באיזו תדירות הפעולה נעשית זמינה דווקא בזמן הנדרש, כמה זמן הגישה אליה נשמרת, כמה תמיכה חיצונית דרושה, ומה קורה לאחר הפרעה. אלה אינן תוספות שוליות לציון. הן מבדילות בין מערכת המבצעת באופן יציב לבין מערכת המגיעה לאותו שיא רק לפרקים או במחיר חריג.

אפשר לדמיין דגימות חוזרות מאותו אדם לאורך שבוע. המשימה המוצהרת זהה, אך לחץ השינה, קרבת התגמול, העומס הרגשי, הכוונות המתחרות והיסטוריית השגיאות משתנים. הדיוק בניסיונות שהושלמו עשוי להישאר גבוה בזמן שחביון הכניסה והנטישה משתנים מאוד. אם הניתוח כולל רק ניסיונות שהחלו, הוא עלול לסלק מן הנתונים את אי-היציבות החשובה קלינית. לכן מחקר קשב צריך לתעד גם אי-כניסה, עיכוב לפני הפעולה התקפה הראשונה, הפרעות, ניסיונות חזרה והעבודה שנותרה לא גמורה.

למהימנות יש גם ממד של מחיר. שני אנשים יכולים להגיע לאותה תוצאה, אך אחד עושה זאת במאמץ שגרתי והשני באמצעות עוררות של רגע אחרון, תיקונים עצמיים חוזרים, בידוד סביבתי או זמן התאוששות ממושך לאחר מכן. ביצוע שווה אינו מעיד על דרישת בקרה שווה. הדבר חשוב במיוחד במעבדה קצרה וחדשה, שבה עצם הניסוי מספק מבנה, דחיפות, אחריות חברתית ומשוב מיידי שאינם קיימים בחיי היום-יום.

ההשוואה השימושית איננה בין מסוגל ללא מסוגל, אלא בין התפלגויות מותנות: ביצוע לאחר כניסה, הסתברות כניסה בתוך הקשר, שהייה תחת הפרעה וחזרה לאחר יציאה. ADHD יכולה להשפיע על כל אחת מהן במידה אחרת. אדם אחד עשוי לבחור מידע היטב לאחר שהחל, אך להתקשות להיכנס; אחר יכנס במהירות אך יהיה רגיש במיוחד ללכידה פנימית; ושלישי יתמיד אך יתקשה לשחרר את המשימה כאשר סדר העדיפויות משתנה.

המסגור הזה שומר על מושג האחריות בלי להפוך אותו להאשמה. סוכנות אינה כוח הכול או לא כלום הניצב מחוץ לביולוגיה. היא פועלת דרך מדיניות, סביבה, רמזים נלמדים ומשאבי בקרה זמינים. היעד המעשי הוא להפוך פעולה מכוונת לנגישה יותר וליקרה פחות בתנאים רגילים. תרופה, פסיכותרפיה, מעטפת התנהגותית, טיפול בשינה ועיצוב סביבה יכולים כולם לתרום, מפני שהם פועלים על רכיבים שונים באותו מחזור משימה.

## **אותו ממוצע יכול להסתיר בעיות בקרה שונות**

ארבעה אנשים משלימים אותו שיעור עבודה. הראשון נכנס במהירות ומתמיד. השני דוחה ומשלים הכול תחת לחץ. השלישי מתחיל אך עוזב לאחר כל הפרעה ונאלץ לשחרר את המשימה. הרביעי נשאר שקוע גם לאחר שהעדיפות השתנתה. הממוצע זהה, אך ההתערבות הנדרשת אחרת. לכן יש למדוד כניסה, שהייה, יציאה, חזרה ושחרור, לצד מאמץ והמחיר שלאחר הביצוע. השאלה איננה רק אם אדם מסוגל להתמקד, אלא אם אפשר להקצות, לייצב, להשיב ולשחרר קוגניציה מכוונת באופן מהימן בתנאי החיים.

## מהי ADHD — ומה היא איננה

---

לפני שמסבירים מנגנון עצבי, יש להגדיר את התופעה הקלינית ולהבחין בינה לבין קש"י ריכוז אחרים.

ADHD היא דפוס המוגדר קלינית, המעוגן בהתפתחות, של אי-קשב ו/או פעלתנות יתר ואימפולסיביות הגורמים לפגיעה. היא איננה תוצאה בסריקת מוח, ציון נמוך במטלת תפקודים ניהוליים אחת, כמות של דופמין או שם נרדף לכל קושי בריכוז. הפנוטיפ ממשי ובעל השלכות, אך הטרוגני: אנשים מגיעים לתיאור אבחוני דומה דרך מסלולים קוגניטיביים וביולוגיים החופפים רק בחלקם.

## 8 הפנוטיפ האבחוני והפגיעה התפקודית

אבחנה מתחילה בהתנהגות לאורך ההתפתחות ובמצבים שונים. התסמינים צריכים להיות בלתי מתאימים לשלב ההתפתחותי, מתמידים דיים, נוכחים ביותר מהקשר רלוונטי אחד וקשורים לפגיעה תפקודית בעלת משמעות קלינית. ההיסטוריה חשובה, מפני שאותה תלונה עכשווית – „אינני מצליח להתרכז” – יכולה לנבוע מחסך שינה, חרדה, דיכאון, חדירות הקשורות לטראומה, השפעות של חומרים, כאב, תרופות או שינוי סביבתי חדש. מידע ממקורות נוספים ורשומות ישנות עשויים להיות חשובים במיוחד כאשר הזיכרון הבוגר אינו שלם.

תסמינים ופגיעה קשורים זה בזה אך אינם זהים. משפחה מובנית מאוד, כיתה קטנה, מעסיק תומך או עיסוק המתאים לחידוש מהיר יכולים להסתיר פגיעה; מעבר לאוניברסיטה, להורות, לעבודה עצמאית או לניהול אדמיניסטרטיבי מורכב יכול לחשוף אותה. מנגד, פגיעה חמורה בתחום אחד יכולה לנבוע מהפרעה אחרת גם אם קיימים כמה תסמינים דמויי-ADHD. אבחון דורש אפוא ניסוח התפתחותי, לא ספירת תסמינים מבודדת (Faraone et al. 2015, DOI 10.1038/nrdp.2015.20, PMID 27189265; Posner, Polanczyk & Sonuga-Barke 2020, DOI 10.1016/S0140-6736(19)33004-1, PMID 31982036; Faraone et al. 2021, DOI 10.1016/j.neubiorev.2021.01.022, PMID 33549739).

חיבת אבחון תפעולית: DSM-5-TR ו-ICD-11 דומים, אך אינם זהים

| ממד                | DSM-5-TR                                                                                                          | ICD-11 CDDR                                                                                                                   |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | איי-קשב ו/או פעלתנות יתר-אימפולסיביות מתמידים, המפרעים לתפקוד או להתפתחות                                         | איי-קשב ו/או פעלתנות יתר-אימפולסיביות מתמידים, החורגים מן השונות הצפויה לגיל ולרמה האינטלקטואלית וגורמים לפגיעה תפקודית ישירה |
| משך וסף            | שישה חודשים לפחות; שישה מתוך תשעה תסמינים לפחות בכל תחום עד גיל 16, וחמישה לפחות מגיל 17 ואילך                    | בדרך כלל שישה חודשים לפחות; נדרשים כמה תסמינים בעלי משמעות קלינית, אך אין ספירה מספרית קשיחה כמו ב-DSM                        |
| התחלה התפתחותית    | כמה תסמינים היו קיימים לפני גיל 12; זיהוי מאוחר אינו שקול להתחלה מאוחרת                                           | יש ראיה לתסמינים משמעותיים לפני גיל 12, גם אם ההפרעה זוהתה קלינית רק מאוחר יותר                                               |
| הקשרים ופגיעה      | כמה תסמינים מופיעים בשתי סביבות או יותר, עם הפרעה ברורה לתפקוד או ירידה באיכותו בתחום החברתי, הלימודי או התעסוקתי | הביטויים ניכרים בכמה מצבים או סביבות ופוגעים ישירות בתפקוד לימודי, תעסוקתי או חברתי                                           |
| שלילה ואבחנה מבדלת | התסמינים אינם מופיעים רק בזמן הפרעה פסיכוטית ואינם מוסברים טוב יותר בידי הפרעה נפשית אחרת                         | התסמינים אינם מוסברים טוב יותר בידי הפרעה נפשית, התנהגותית או נירידה התפתחותית אחרת ואינם נובעים מחומר או מתרופה              |
| מופעים             | בעיקר אי-קשב, בעיקר פעלתנות יתר-אימפולסיביות, או משולב; המופע והחומרה הם מתארים עכשוויים                          | בעיקר אי-קשב, בעיקר פעלתנות יתר-אימפולסיביות, משולב, אחר מוגדר או לא מוגדר                                                    |

זוהי תמצית תפעולית, לא שאלון לאבחון עצמי. בשתי המערכות אין די בסולם דירוג, בספירת תסמינים, בזיכרון בדיעבד או בתגובה לממריץ במקום היסטוריה קלינית, מידע ממקורות נוספים, הערכת פגיעה ואבחנה מבדלת. DSM-5-TR משתמש בספים מספריים מפורשים; ICD-11 נשען יותר על שיקול קליני לגבי כמה תסמינים משמעותיים ועל חריגה התפתחותית. מקורות: American Psychiatric Association, DSM-5-TR (2022), DOI 10.1176/appi.books.9780890425787; World Health Organization, Clinical Descriptions and Diagnostic Requirements for ICD-11 Mental, Behavioural and Neurodevelopmental Disorders (2024); Wolraich et al. (2019), PMID 31570648.

אין כיום בדיקת הדמיה, קוגניציה, אלקטרופיזיולוגיה, גנטיקה או ביוכימיה בעלת תוקף מספיק כדי לאבחן ADHD באדם יחיד. מחקר ברמת הקבוצה יכול לגלות מנגנונים ומועמדים לריבוד בלי להחליף הערכה קלינית. גבול זה יחזור בכל פעם שתופיע תמונת מוח משכנעת.

אייקשב כולל יותר מהסטת מבט. הוא יכול להופיע כהשמטות, אובדן כלל המשימה, קושי להתמיד במאמץ, מעקב חלקי בלבד, חוסר ארגון, אובדן חפצים, אייקליטת דיבור או לכידה מהירה בידי גירויים ומחשבות מתחרים. פעלתנות יתר יכולה להיות פעילות מוטורית בולטת אצל ילד, אך אצל מתבגרים ומבוגרים היא עשויה להפוך לאי־שקט פנימי, תנועה קטנה מתמדת, דיבור מופרז או אינוחות במצבים דלי גירוי. אימפולסיביות כוללת פעולה לפני דגימה מספקת, קטיעה, קושי להמתין, העדפה חדה לתוצאות מיידיות או החלטות מהירות תחת רגש.

התחומים מקיימים יחסי גומלין, אך אין לאחד אותם. אדם יכול להציג בעיקר אייקשב, פעלתנות יתר-אימפולסיביות בולטת, או את שתי הקבוצות; הביטוי משתנה לאורך ההתפתחות ובהקשר. המופע הקליני הנוכחי הוא תמונת רגע במסלול ולא תת־סוג קבוע החרוט במערכת העצבים. גם הדירוג תלוי בצופה ובסביבה: מורה רואה דרישות של משימה קבוצתית, הורה רואה בקרים וערבים, ומבוגר רואה כשל אדמיניסטרטיבי פרטי שעמיתיו אולי לעולם לא יבחינו בו.

השפה המועילה ביותר מתארת דפוסים ועלויות. „אייקשב” אינו צריך לרמוז להעדר תפיסה; „פעלתנות יתר” אינה מחייבת תנועה מתמדת; „אימפולסיביות” אינה העדר מחשבה. כל שם דוחס כמה תהליכים שהחלקים הבאים יפרקו.

## 10 **קשיים בתפקודים ניהוליים חופפים ל־ADHD אך אינם זהים לה**

תפקודים ניהוליים הם משפחה של פעולות המשמשות להחזקת מטרות, לעיכוב תגובות דומיננטיות, לעדכון זיכרון עבודה, למעבר בין מערכים, לניטור שגיאות, לסידור פעולות ולהקצאת מאמץ. אנשים רבים עם ADHD מתקשים בתחום אחד או יותר. התאוריה של בארקלי, שמרכזה עיכוב, הייתה בעלת השפעה היסטורית מפני שקישרה תסמינים נצפים לפעולה מכוונת־עצמי לאורך זמן (Barkley 1997, PMID 9000892). הסקירה הביקורתית של ניג ועבודות שבאו אחריה הראו מדוע אין ליקוי ניהולי יחיד שיכול להגדיר את ההפרעה (Nigg 2005, PMID 15950017).

השפעות קבוצתיות במטלות מעבדה הן בדרך כלל בינוניות והטרוגניות, עם חפיפה ניכרת בין התפלגויות ADHD וביקורת. אנשים מאובחנים מסוימים מתפקדים בתחום הרגיל בבדיקה ניהולית רשמית ובכל זאת מתקשים מאוד בחיים פתוחים. מטלות מעבדה מספקות הנחיות ברורות, חידוש, נוכחות מיידית של נסיון, משך קצר ומשוב תכוף — בדיוק הפיגומים החסרים במשימות יומיום רבות. מנגד, ביצוע חלש במבחן ניהולי יכול להופיע בחסך שינה, דיכאון, דחק טראומטי, פגיעת מוח, לקויות למידה ומצבים רבים אחרים.

לכן הקשר אינו „מבחנים ניהוליים אינם רלוונטיים” וגם אינו „ADHD היא ליקוי במבחן ניהולי”. המבנים הניהוליים מסייעים לפרק מנגנונים ולעצב תמיכות. האבחנה נותרת קלינית, ואין להסיק תפקוד בעולם הממשי ממשימה מבוקרת יחידה.

גבול הראיות

**ראיות נגדיות — מבצע תקין במבחן נוירופסיכולוגי.** ציון תקין אינו שולל ADHD; ציון חריג אינו מבסס אותה. ההתפלגויות חופפות, מהימנות המטלות משתנה, ודרישות החיים שונות מתנאי הבדיקה.

## 11 **זיכרון עבודה, עיכוב, ארגון והתמדה**

זיכרון עבודה שומר מידע הרלוונטי למטרה בזמן שהעולם משתנה: ההוראה שניתנה זה עתה, הצעד הבא, הסיבה שבגללה נכנסנו לחדר, או היחס בין פעולה עכשווית לתוצאה מאוחרת. עיכוב מונע מתגובה דומיננטית או חדשה ובולטת להחליף את הייצוג. ארגון מחצין מבנה בין עצמים, זמן ושלבים. התמדה משאירה את ההתנהגות מחוברת למטרה ארוכת־הטווח כאשר תגמול ומשוב דלים.

הפעולות תומכות זו בזו אך ניתנות להפרדה. אדם עשוי לזכור את המטרה אך לא לעכב תגובה מתחרה; לעכב בהצלחה אך לאבד את המטרה אחרי הפרעה; לתכנן במדויק אך לא להתחיל; להתחיל אך לא להתמיד; או להתמיד מעבר לנקודת העצירה המסתגלת. גם עבודת EEG מודרנית מפרידה ברירה קשבית מוקדמת מבקרה מאוחרת של התגובה, במקום לראות בעיכוב רגע יחיד (Gholamipourbarogh et al. 2026, DOI 10.1016/j.bpsc.2025.05.001, PMID 40350038). המחקר מבטיח אך אינו סמן ביולוגי: גודל הדגימה ובחירות פירוק הטנזור מגבילים הכללה.

לפירוק יש חשיבות קלינית. התערבות המבליטה את הצעדים מכוונת לעומס על זיכרון העבודה ולארגון. מחיר תגובה או מערך חיזוקים מכוונים לתוצאות המקיפות התנהגות. תרופה יכולה לשנות את הסיכוי שייצוגים ימשיכו להשפיע, אך אינה יוצרת אוטומטית מערכת תיוק, הרגל לוח שנה או רצף משימה. לכן שיפור תסמיני דומה יכול לצמוח דרך שכבות שונות.

תסכול מהיר, אימפולסיביות רגשית, רגישות לדחייה, התאוששות ממושכת וקושי לווסת מצבי עוררות גבוהה הם שכיחים ופוגעים בקרב אנשים עם ADHD. מטא-אנליזות וסקירות תומכות ברמות גבוהות יותר של קשיים בוויסות רגשית בילדים ובמבוגרים, ואלה מנבאים עומס תפקודי ובין-אישי מעבר לספירה צרה של תסמיני ליבה (Graziano & Garcia 2016, DOI 10.1016/j.cpr.2016.04.011, PMID 27180913; Faraone et al. 2019, DOI 10.1111/jcpp.12899, PMID 29624671; Beheshti, Chavanon & Christiansen 2020, DOI 10.1186/s12888-020-2442-7, PMID 32164655).

אולם קשיים בוויסות רגשית אינם ייחודיים ל-ADHD. הם מרכזיים בין היתר בהפרעות מצב רוח, חרדה, טראומה, אישיות, רצף האוטיות ושימוש בחומרים. חלק ממערכות האבחון מציבות אותם מחוץ לקריטריוני הליבה; ההצעה לראות בהם ממד ליבה עדיין נתונה במחלוקת. אין לייחס בדיעבד כעס או הצפה ל-ADHD בלי לבדוק טריגרים, משך, אפיזודיות, טראומה, שינה, יחסים ותחלואה נלווית.

במסגרת הדינמית של ההרצאה, רגש הוא מקור להגבר ולבולטות התלויים במצב. זהו היסק מועיל, לא ראייה לכך שחריגה אחת ברשת הבולטות מסבירה את הוויסות הרגשית. רגש משנה מה לוכד קשב, אילו מטרות נשאות זמינות וכמה יקרה נדמית הכניסה מחדש. לכן תוצאת טיפול צריכה לעקוב אחר ויסות רגשית בנפרד מדירוגי תסמיני הליבה.

### 13 מופעים קליניים, חומרה, תחלואה נלווית והטרוגניות

האבחנה היא קטגוריה של דמיון משפחתי. שני אנשים יכולים לעמוד בקריטריונים באמצעות שילובים שונים בחלקם של תסמינים, פרופילים קוגניטיביים, תחלואה נלווית, דפוסי שינה, היסטוריה התפתחותית ותגובה לטיפול. ספי תסמינים יוצרים החלטה קטגוריאלית לצורך טיפול ותקשורת, אך הנטייה שבבסיסם מתפלגת באופן ממדי. תווית המופע יכולה להשתנות כאשר פעילות נראית לעין פוחתת, הדרישות עולות או הצופים מתחלפים.

תחלואה נלווית איננה רעש סטטיסטי. חרדה יכולה להגביר לכידה פנימית בידי איום; דיכאון יכול להפחית חיוניות ותגמול צפוי; אוטיות יכול לשנות עומס חושי ומעבר; לקות למידה יכולה להפוך משימות מסוימות למכאיבות וצפויות; שימוש בחומרים יכול גם לצמוח מתוך הסיכון וגם לשנות את הקשב הנוכחי. דרכים אלו יכולות לייצר אותה השמטה חיצונית מסיבות שונות. מודל רשת שבולע כל דרך תחת „קישוריות חריגה של ADHD” נעשה בלתי ניתן להפרכה.

הטרוגניות אינה אומרת שהאבחנה שרירותית. היא אומרת שיש לפרש ממוצעים קבוצתיים בשכבות. ממוצע קטן יכול להיות מהימן אך חסר ערך לסיווג אישי; תגובה תסמינית גדולה בניסוי יכולה להתקיים לצד תוצאות תפקודיות שונות; תת-קבוצה מנגנונית יכולה להיות חשובה בלי להגדיר את כל מקרי ADHD. סקירת המחקר השנתית מ-2023 של סונוגה-בארק ועמיתיו מתארת את ההתקדמות כמעבר מאפיון אל מסלולים סיבתיים תוך שמירה על ריבוי (Sonuga-Barke et al. 2023, DOI 10.1111/jcpp.13696, PMID 36220605).

### 14 נטייה ממדית לעומת אבחנה קטגוריאלית

מחקרי אוכלוסייה וגנטיקה מולקולרית תומכים ברציפות בין תכונות ADHD לבין האבחנה הקלינית. מחקר המקרים-ביקורות הראשון שמצא אתרים בעלי מובהקות כלל-גנומית הראה התאמה חזקה בין ADHD מאובחנת לבין מדדים כמותיים של תסמינים באוכלוסייה; מחקרי GWAS מאוחרים הרחיבו את מספר האתרים וחיזקו את תמונת הארכיטקטורה הפוליגנית מאוד (Demontis et al. 2019, DOI 10.1038/s41588-018-0269-7, PMID 30478444; Demontis et al. 2023, DOI 10.1038/s41588-022-01285-8, PMID 36702997). הדבר מתיישב עם רצף של נטייה.

ובכל זאת, קטגוריות קליניות מועילות מפני שפגיעה, הקשר התפתחותי, סיכון וגישה לטיפול אינם נקבעים רק לפי ציון תכונה. סף אינו אומר שלאנשים שמתחתיו אין קושי, או שכל מי שמעליו זהה ביולוגית. הוא גבול החלטה המונח על ממדים רציפים והטרוגניים בחלקם.

הסתירה לכאורה בין מדע ממדי לפרקטיקה קטגוריאלית נעלמת כאשר מפרידים בין תפקידיהם. מודלים ממדיים מתארים שונות ונטייה משותפת. אבחנה קטגוריאלית מארגנת החלטות תחת מגבלות. אף אחד מהם אינו מתיר מהותנות ביולוגית: אבחנה אינה סוג מוח יחיד, ותכונה רציפה אינה הוכחה שהפרעה היא רק התנהגות רגילה שקיבלה שם חדש.

כל תודעה נודדת. שעמום מפחית התמדה; הפרעה יוצרת עלויות כניסה מחדש; עייפות פוגעת בערנות מתמשכת; גירויים בעלי ערך גבוה לוכדים קשב. ADHD אינה מאובחנת מפני שחוויות אלו קיימות, אלא מפני שדפוס המעגן בהתפתחות מופיע בתדירות ובעוצמה חריגות, קשה לוויסות, חוצה מצבים ופוגע בתפקוד. אי-אפשר לשרטט את הגבול באמצעות אינטואיציה מוסרית. סביבות מודרניות חושפות כמעט כל אדם לחידוש מהונדס, לתגמול מהיר ולמעבר תכוף. אדם ללא ADHD יכול לפתח הרגלים מקוטעים ולחוש ירידה סובייקטיבית ביכולת לקרוא לאורך זמן. אדם עם ADHD יכול להיות מושפע מאותה סביבה, לעיתים ביתר שאת. ההשוואה הנכונה אינה „הפרעה ביולוגית מול סביבה“, אלא נטייה דמוית-תכונה הפוגשת אקולוגיה של קשב. חשיבה קלינית שואלת מה השתנה, מתי והיכן. בעיית ריכוז חדשה לאחר שבועות של שינה מוגבלת נושאת חתימה זמנית שונה מחוסר ארגון לכל אורך החיים המופיע בתעודות בית-ספר. תלונה המוגבלת למשרה אחת בלתי נסבלת שונה מפגיעה רחבה בלימודים, בבית, ביחסים, בנהיגה ובניהול. שונות רגילה והפרעה נפגשות על רצף; ההתמדה לאורך ההתפתחות, ההיסטוריה וההשלכות קובעות אם נדרשת הערכה קלינית.

## 16 **חסך שינה, דחק, חרדה, דיכאון ו-PTSD**

הגבלת שינה יכולה לייצר זמן תגובה איטי ומשתנה, השמטות, עצבנות, בחירות אימפולסיביות ופגיעה בזיכרון עבודה. דחיית השעון הביולוגי והפרעות שינה שכיחות ב-ADHD ויכולות להיות גם תחלואה נלווית וגם מגבירות תסמינים. סקירות ומטא-אנליזות במבוגרים תומכות בהבדלים סובייקטיביים ואובייקטיביים בשינה, והנחיות לילדים מדגישות הערכה של שגרות, דום נשימה, רגליים חסרות מנוחה, עיתוי תרופה ומצבים נלווים (Díaz-Román, Mitchell & Cortese 2018, DOI 10.1016/j.neubiorev.2018.02.014, PMID 29477617; Becker 2020, DOI 10.1016/j.copsyc.2019.09.006, PMID 31629217; Cortese 2024, DOI 10.1080/14737175.2024.2353692, PMID 38738544).

דחק יכול לצמצם את הקשב סביב איום דחוף ובו-בזמן לפגוע בזיכרון עבודה גמיש; חרדה יכולה למלא את הקשב הפנימי בדאגה ובהימנעות; דיכאון יכול להפחית תגמול צפוי וחיוניות פעולה; והפרעת דחק פוסט-טראומטית יכולה לייצר חדירות הקשורות לטריגר, עוררות יתר, דיסוציאציה והפרעת שינה. מבחוץ כולם יכולים להיראות כאי-קשב. התוכן והמהלך הזמני חשובים: קוגניציה הלכודה באיום שונה פנומנולוגית ממחשבה ספונטנית ניטרלית, אף ששניהם יכולים לקטוע משימה.

האבחנה המבדלת אינה תחרות של פסילות. ADHD יכולה להתקיים לצד כל אחד מהמצבים, ונוכחותה עשויה להגדיל חשיפה לכישלון, קונפליקט ומצוקה מאוחרת. המטרה היא לזהות כמה תהליכים פעילים במקום לכפות על אבחנה אחת להסביר את האדם כולו. טיפול בשינה או בטרואמה אינו מבטל ADHD; טיפול ב-ADHD אינו הופך טראומה או מצב רוח ללא רלוונטיים.

## 17 **הפרעה דו-קוטבית, השפעות חומרים, אוטיזם ומצבים רפואיים מחקים**

הפרעה דו-קוטבית ו-ADHD יכולות לכלול דיבור רב, מוסחות, פעילות ופעולה אימפולסיבית. המבחין המרכזי הוא המהלך: ADHD מספקת קו בסיס התפתחותי, ואילו מאניה או היפומאניה כוללות אפיזודה מובחנת עם שינויים כגון ירידה בצורך בשינה, הפעלה מרוממת או רגזנית ומאפיינים נוספים של תסמונת מצב רוח. הן יכולות להתקיים יחד, וההבחנה חשובה לבטיחות פרמקולוגית.

שכרות, גמילה, שימוש ממושך בחומרים ושימוש לא רפואי בממריצים יכולים לשנות שינה, מוטיבציה, זמן תגובה ושליטה בדחף. ADHD עצמה קשורה לסיכון לשימוש בחומרים, ולכן כרונולוגיה מדוקדקת חיונית. חשיפה טיפולית לתרופה ממריצה תחת מעקב אינה שקולה מבחינה פרמקולוגית או התנהגותית לנטילה לא רפואית במינון עולה.

אוטיזם ו-ADHD מתקיימים יחד בתדירות גבוהה. קשיים ניהוליים, לכידה חושית, תחומי עניין עזים וקושי במעבר יכולים לחפוף, ואילו אוטיזם מחייב בנוסף את הפנוטיפ ההתפתחותי האופייני שלו בתקשורת חברתית ובהתנהגות מוגבלת וחזרתית (Antshel & Russo 2019, DOI 10.1007/s11920-019-1020-5, PMID 30903299). תורמים רפואיים — כאב, אנמיה, הפרעת תריס, תופעות פרכוסיות, הפרעת נשימה בשינה ותופעות לוואי של תרופות — נבדקים לפי ההיסטוריה ולא באמצעות בדיקות גורפות. הכלל פשוט: ריכוז הוא נקודת קצה בלתי ייחודית.

התראות, גלילה אינסופית, תגמולים ביחס משתנה ומעבר מהיר בין משימות יכולים לאמן הרגלים סביב לולאות משוב קצרות. עבודה ניסויית ותצפיתית מחוץ ל-ADHD מראה עלויות מיידיות של הפרעה ולכידת קשב. מכאן נובע סיפור סביבתי רציני, אך לא הטענה החזקה יותר שטלפונים חכמים פשוט יוצרים הפרעה נוספת התפתחותית חדשה במבוגרים.

נדרשות שלוש הבחנות. ראשית, חשיפה יכולה להחמיר תסמינים אצל אנשים עם ADHD. שנית, חשיפה יכולה ליצור תלונה דמוית-ADHD אצל אנשים ללא התסמונת ההתפתחותית. שלישית, שימוש בטכנולוגיה יכול להיות תוצאה ולא רק סיבה: אדם המחפש גירוי מהיר או מפלט עשוי לבחור בפלטפורמות עשירות בחידוש. קשר רוחבי אינו קובע כיוון.

ההרצאה אינה צריכה להטיף מוסר נגד טכנולוגיה וגם לא לפטור את העיצוב מביקורת. עליה לשאול מה הסביבה מתגמלת שוב ושוב, באיזו תדירות היא מפריעה, האם הרמזים ניתנים לשליטה, וכמה מהר אפשר לשקם מצב משימה. „היגיינה דיגיטלית” יכולה לשפר את תנאי הקשב בעוד שטענות אבחוניות נשארות מעוגנות בראיות התפתחותיות.

## 19 **היררכיית התוצאות: הפחתת תסמינים איננה החלמה מלאה**

דירוגי תסמיני ליבה תופסים רק שכבה אחת של התוצאה. סביבם ומעליהם נמצאים ניהול עצמי, הישגים לימודיים, מהימנות תעסוקתית, יחסים, ויסות רגשי, נהיגה, פציעות, סיכון הקשור לחומרים, הערכה עצמית, שינה ואיכות חיים. המתאם בין שכבות אלו אינו מושלם. טיפול יכול להפחית תסמינים לפי משקיף בלי ללמד ארגון; התערבות במיומנויות יכולה לשפר השלמת שיעורי בית או מערכות עבודה בזמן שתסמיני הליבה נשארים סביבה תומכת יכולה להפחית פגיעה בלי לשנות את הנטייה הבסיסית.

„תגובה” בניסוי פירושה בדרך כלל שינוי מעל סף בסולם נבחר לאורך חלון זמן נבחר. „הפוגה” יכולה להיות ירידה מתחת לסף תסמינים בהערכה אחת. אף אחת אינה שקולה להחלמה מתמשכת בכל תחומי החיים. במעקב ארוך מופיעים גם שינויי טיפול וברירה, ולכן אין להשליך יעילות אקראית קצרת-טווח על פני שנים ללא ביקורת.

היררכיה זו תנחה את פרקי הטיפול. בכל התערבות יש לשאול: איזו נקודת קצה השתנתה, לפי מי, לכמה זמן, באיזו עלות, והאם התוצאה הוכללה מעבר למסגרת הטיפול? התשובה יכולה להיות בעלת ערך קליני בלי להיות כוללת.

### **מתסמין להיסק קליני שניתן להגן עליו**

אבחנה אינה מתקבלת באמצעות התאמה לתיאור שנשמע מוכר. היא היסק הנשען על היסטוריה התפתחותית, התמדה בזמן, עדויות ביותר מהקשר אחד, פגיעה בתפקוד ובחינה של הסברים חלופיים או נלווים. אותה תלונה, „איני מצליח להתרכז”, יכולה לנבוע מחוסר שינה, ניטור איום, האטה דיכאונית, מצב רוח מרומם, שכרות או גמילה, כאב, השפעת תרופות, עומס חושי, אבל או סביבה שנבנתה סביב הפרעות. האפשרויות הללו יכולות להתקיים לצד הפרעת קשב, ולא רק להתחרות בה.

חשוב להפריד בין תסמין לבין מנגנון. שכחת פגישה היא תוצאה נצפית. היא עשויה לנבוע מכשל בזיכרון פרוספקטיבי, מאי-קידוד של הכוונה, מרמז חלש, משגיאה באומדן זמן, מהימנעות, מחוסר שינה או מהפרעה בזמן הביצוע. התווית האבחונית מארגנת דפוס חוזר, אך אינה מזהה את המנגנון שיצר כל אירוע. לכן לאחר האבחנה נדרשת שכבת ניסוח נוספת לצורך בחירת טיפול.

תפיסה ממדית ותפיסה קטגוריאלית משיבות על שאלות שונות. תסמינים ופגיעה תפקודית משתנים ברצף באוכלוסייה; קטגוריה קלינית יוצרת סף החלטה לצורך תקשורת וגישה לטיפול. הסף אינו צוק טבעי בביוֹלוגיה, והרצף אינו הופך את האבחנה לשרירותית. העמדה המדויקת היא שהפרעת קשב היא מבנה קליני-התפתחותי שימושי שגבולותיו דורשים שיקול דעת, אימות והקשר.

### **מתיאור מוכר לניסוח קליני שניתן להגן עליו**

הכרה קלינית מתחילה בפנומנולוגיה אך אינה יכולה להסתיים בה. המשפטים „אני מאבד ריכוז”, „אני דוחה הכול” או „המחשבות אינן עוצרות” מתארים חוויה אמיתית, אך כל אחד מהם יכול להיווצר בכמה דרכים. תהליך האבחון משחזר דפוס התפתחותי ותפקודי: מתי הקשיים החלו, האם הם מופיעים ביותר מהקשר אחד, אילו דרישות חושפות אותם, מה מתאפשר תחת מבנה, כיצד הצטברה הפגיעה, ואילו מצבים חלופיים או נלווים משנים את ההסבר.

מהלך הזמן הוא כלי הבחנה מרכזי. חוסר שינה עלול ליצור תנודתיות קשבית חריפה, אך הופעתה עשויה

לעקוב אחר הזדמנות לשינה, שלב יממתי או הפרעת נשימה. דיכאון יכול לפגוע בהתחלה דרך אנהדוניה, עייפות, ציפייה חסרת תקווה או האטה פסיכומוטורית. חרדה ופוסט טראומה עלולות להפנות משאבים לניטור איום ולתוכן פולשני. במצב מאני או היפומאני אפשר לראות מוסחות, קצב אסוציאטיבי מהיר, ירידה בצורך בשינה ועלייה במרדף אחר מטרות, אך המהלך האפיזודי והשינוי במצב הרוח מכריעים. השפעת חומר תלויה בשכרות, גמילה, מינון, תזמון והסתגלות כרונית. אף אחת מן האפשרויות אינה שוללת ADHD; כולן מונעות מתלונה יחידה לקבוע אבחנה.

גם עדות חוצת-הקשרים דורשת פירוש. בית ספר מובנה, בן זוג קשוב או עבודה עתירת חידוש יכולים להסתר פגיעה. מנגד, סביבה כאוטית או עוינת אחת עלולה ליצור קושי בריכוז ללא תסמונת נוירו-התפתחותית רחבה. הורים, מורים, בני זוג והאדם עצמו רואים דרישות שונות, מצפים לדברים שונים ונחשפים למחירים שונים. פער בין דיווחים הוא מידע על הקשר, לא בהכרח כשל במדידה.

יש לאסוף היסטוריה התפתחותית בענווה. למבוגרים לא תמיד נשמרו מסמכים; הזיכרון על הילדות מושפע מן ההווה; יכולת גבוהה או מבנה משפחתי עשויים היו לפצות במשך שנים. נערות ונשים יכלו למשוך פחות תשומת לב כאשר הפעלתנות היתה עדינה, פנימית או מרוסנת חברתית. הכרה מאוחרת אינה שקולה להופעה מאוחרת שהוכחה. באותה נשימה, סיפור רטרופקטיבי אינו אישור אוטומטי. יש לציין מה מתועד היטב, מה סביר ומה נותר לא ודאי.

גם את הפגיעה צריך לפרק. אי-עמידה במועדים, נהיגה לא בטוחה, שימוש לא עקבי בתרופות, קונפליקט ביחסים, אי-סדר כספי, תת-הישג לימודי ושחיקה של האמון העצמי שייכים לשכבות תוצאה שונות. ציון תסמינים יכול להשתפר בזמן שהמערכות הנדרשות לעבודה, הורות או לימודים נשארות שבריריות. מנגד, תמיכה חיצונית יכולה לשפר תפקוד גם כאשר תסמיני הליבה עדיין נמנדים.

תחלואה נלווית שכיחה. אוטיזם, לקויות למידה, חרדה, דיכאון, תסמינים הקשורים לטראומה, הפרעות שינה, בעיות שימוש בחומרים וטיקים משנים את ההצגה ואת בחירת הטיפול. המטרה אינה להחליט איזו תווית "מחזיקה" בכל קושי, אלא לזהות תהליכים מתקשרים, סיכונים דחופים, גורמים ניתנים לשינוי וסדר התערבות סביר.

אבחנה הניתנת להגנה היא אפוא היסק מכיל, לא פסק דין על אישיות ולא קריאת סריקה. מדעי המוח הרשתיים יכולים להאיר מנגנונים מועמדים ברמת הקבוצה, אך כיום אינם מאבחנים אדם יחיד. המבנה הקליני נשאר שימושי כאשר הוא מארגן דפוס התפתחותי חוזר ומכוון לטיפול מבוסס ראיות, ובלבד שהוא מחובר לניסוח אישי ואינו הופך להסבר מוחלט.

### ניסוח מבדיל הנבנה לאורך הזמן

נחשוב על אדם המדווח על דחיינות ממושכת, רעש מחשבתי, שינה לקויה ותקופות של יצרנות עזה. כמה הסברים מתאימים בתחילה. ADHD עשויה להסביר דפוס ילדות של אובדן ציד, אי-השלמת עבודה ופגיעה ביותר מסביבה אחת. חרדה יכולה להסביר בדיקה ממושכת ולכידה בידי אפשרות של טעות. דיכאון יכול להסביר ירידה חדשה בהתחלה ובערך התגמול. דחיינה יממתית יכולה להסביר קושי בוקר. ירידה אפיזודית בצורך בשינה ועלייה במצב רוח מעלות שאלה אחרת מהישארות ערה מפני שקשה להפסיק פעילות.

הניסוח ממקם כל תהליך בזמן. אילו מאפיינים קדמו למצב הנוכחי? מה משתנה עם לילות קצרים? האם הקושי מופיע גם במשימה מהנה? האם דאגה קודמת להססת הקשב או נוצרת לאחר עוד כישלון? האם תקופות היצרנות מאורגנות ועמידות, או דחוסות לניסיון הצלה עתיר עוררות? מה משתנה בנוכחות מבנה, משוב או אדם נוסף?

מידע מאחרים יכול לשנות את התמונה בלי להחליף את דברי האדם. הורה יזכור חלימה שקטה, תעודה תראה מבחנים חזקים לצד עבודות חסרות, ובן זוג יראה שמטלה ביתית נעלמת מן המודעות כל עוד אינה נראית. כל מקור דוגם הקשר אחר ונשקל לפי גישה, הטיה ומרחק התפתחותי.

אין צורך לכפות הכול תחת תווית אחת. הפרעת קשב יכולה להתקיים לצד הפרעת שינה; חרדה יכולה להתפתח סביב שנות חוסר עקביות; ודיכאון יכול לצמצם ערך והתחלה מעל דפוס ניהולי מוקדם. הניסוח מציין מה נראה כתכונה, מה אפיזודי, מה נשמר בידי הסביבה ומה דורש התערבות דחופה.

מפה זו משנה גם פירוש טיפול. שיפור שינה יכול להפחית תנודת בוקר בזמן שקושי ארגוני ותיק נשאר. ממריץ יכול לשפר עקביות אך לא הימנעות שנלמדה מתוך בושה. טיפול קוגניטיבי-התנהגותי יכול לשפר השלמה באמצעות מבנה גם אם תסמינים נשארים. אבחנה חזקה מנבאת מה ישתנה ובאילו תנאים, ואינה הופכת לזהות כוללת.

## מצב התפתחותי בעל מהלך תנודתי

ADHD היא הפרעה התפתחותית בעלת מסלולים משתנים, ולא מצב מוחי קבוע שאפשר לצמצם לתמונה יחידה.

ADHD היא התפתחותית, אך התפתחות אינה צעידה חד־כיוונית מילדות חריגה אל בגרות תקינה. ארגון המוח, הדרישות, התמיכות, השינה, ההורמונים, המוטיבציה, הלמידה והידע העצמי משתנים כולם. תסמינים יכולים להתמיד, להיחלש, לשוב או להיות מוסתרים באמצעות פיצוי. הבדל רוחבי בין ילדים למבוגרים אינו מסלול התפתחותי, והפוגה בתסמינים אינה הוכחה שמערכת עצבית „התנרמלה“.

## 20 ADHD מתחילה בהתפתחות, לא בסריקה

הגדרת ADHD כנוירו־התפתחותית היא טענה על המהלך בזמן ועל הארכיטקטורה הסיבתית שלה: הדפוס מופיע בעוד קשב, פעילות, שליטה בדחף, למידה ודרישות חברתיות מתפתחים. אין זו טענה שרדיוולוג יכול לראות ADHD בתמונה יחידה. ההתפתחות משוחזרת מהיסטוריה, תצפית, רשומות ונתונים אורכיים. הדמיה וגנטיקה יכולות להאיר מסלולים ממוצעים, אך ההתפלגויות חופפות מכדי לאפשר אבחון אישי.

ההתפתחות גם משנה את משמעות ההתנהגות. יציאה מן הכיסא נושאת מידע שונה בגיל שש ובגיל שלושים ושש. הוויסות של ילד צעיר נשען על פיגומים שמספקים מבוגרים; ממבוגר מצפים לבנות לוחות זמנים, לשמור מטרות רחוקות, לרצף עבודה אדמיניסטרטיבית ולהתאושש באופן פרטי מהפרעה. אותה נטייה יכולה אפוא לייצר תסמינים נראים שונים כאשר הסביבה מסירה מבנה חיצוני.

הצהרת הקונצנזוס העולמי וסקירות מרכזיות תומכות ב־ADHD כהפרעה התפתחותית תקפה ופוגעת, ובה בעת מדגישות הטרוגניות והעדר סמן ביולוגי אבחוני יחיד (Faraone et al. 2021, PMID 33549739; Posner et al. 2020, PMID 31982036). לעולם אין להמיר את הביטוי „מתחילה בהתפתחות“ ב„נגע קבוע אחד הקיים מלידה“.

## 21 אין למזג ADHD בילדות, בהתבגרות ובבגרות

ילדות משלבת הבשלה עצבית מהירה עם בקרה חיצונית אינטנסיבית. גיל ההתבגרות מוסיף רגישות לתגמול, בולטות של קבוצת השווים, דחייה בשעון השינה, עצמאות מתרחבת ותכנון מורכב יותר. הבגרות מסירה תמיכות מוסדיות רבות ומוסיפה דרישות כספיות, תעסוקתיות, זוגיות, הוריות ובריאותיות. כל שלב משנה את קו הבסיס שלפיו ADHD נמדדת.

זוהי אזהרה מתודולוגית. צמצום בהבדל קבוצתי עם הגיל יכול לשקף הבשלה, ברירה של מי שתסמיניהם מתמידים, הרכב של שנתון, היסטוריית תרופות, סבילות לסורק או שינוי בתוקף המטלה. דגימות מבוגרים כוללות לעיתים קרובות אנשים בעלי היסטוריית טיפול ארוכה ואסטרטגיות פיצוי; דגימות ילדים עלולות לייצג ביתר התנהגות מפריעה מבחוץ. איחודן יכול לייצר אפקט מסויד לאורך החיים שאף אדם אינו עובר בפועל.

לכן ריבוד לפי גיל חייב להיות מהותי ולא קוסמטי. השאלות הרלוונטיות הן אילו תסמינים השתנו, האם הפגיעה השתנתה, אילו תמיכות היו זמינות והאם עקבו אחרי אותו אדם. ראיות אורכיות בתוך־אדם מלמדות יותר על מסלול מאשר השוואה בין ילדים ומבוגרים שאינם קשורים, אף שגם הן סובלות מנשירה ומבעיות מדידה חוזרת.

## 22 הבשלת קליפת המוח ומגבלות מודל ה„עיכוב“

מחקר ה־MRI האורכי פורץ הדרך של שו ועמיתיו ניתח 824 סריקות של 223 ילדים עם ADHD ושל 223 משתתפי השוואה. הרצף האזורי של עובי הקליפה היה דומה, אך שיא העובי הופיע מאוחר יותר בממוצע ב־ADHD, במיוחד בקליפה המצחית (Shaw et al. 2007, DOI 10.1073/pnas.0707741104, PMID 18024590). חשיבות המחקר הייתה בייצוג מסלול ולא בהשוואה סטטית של קטן מול גדול.

הממצא הורחב לעיתים מעבר למה שהוא יכול לשאת. הוא אינו מראה שכל ילד עם ADHD „צעיר בשלוש שנים“ באופן גלובלי, שההתפתחות פשוט נעצרת או שלמבוגר עם ADHD יש מוח של ילד. עובי קליפה הוא מדד מאקרו־מבני אחד המושפע מתהליכים תאיים רבים; עיתוי השיא מוערך ברמת הקבוצה; ומחקרי מורפומטריה גדולים מאוחרים יותר מוצאים בדרך כלל הבדלים קטנים, מפוזרים ורגישי־גיל ולא חתימה אבחונית.

הלקח העמיד אינו שעון עיכוב מילולי. הוא שעיתי התפתחותי עשוי להיות חשוב ושלאותו מדד רוחבי יכולה להיות משמעות שונה בגילים שונים. אין לפרש עובי, קישוריות או פעילות של אזור בלי מסלול תואם־גיל ובלי מודל מדידה.

גבול הראיות

ראיות נגדיות — „עיכוב הבשלת“: נתמך: מסלולי קליפה קבוצתיים אחדים נבדלים בעיתויים. אינו נתמך: פער גיל התפתחותי אוניברסלי, מנגנון מסביר מלא או ציון בשלות אישי.

התפתחות היא מבוצרת. לולאות קורטיקו־סטריאטליות משתנות עם למידה ותגמול; המוחון תורם לתזמון ולחיזוי; חומר לבן משנה את המהירות והמהימנות של איתות למרחק; רשתות קליפתיות נעשות מובחנות יותר תוך שמירה על אינטגרציה תלוית־הקשר. מחקר ADHD מדווח על הבדלים בכל המערכות, אך הכיוונים והמיקומים האנטומיים אינם עקביים לחלוטין.

מגה־אנליזת המבנים התת־קליפתיים של ENIGMA איגדה אלפי משתתפים ודיווחה על הבדלים קטנים בנפח בין מקרים לביקורות, בולטים יותר בילדים, במבנים שכללו גרעין האקומבנס, הגרעין הזנבי, פוטמן, האמיגדלה וההיפוקמפוס (Hoogman et al. 2017, DOI 10.1016/S2215-0366(17)30049-4, PMID 28219628). גודלה שיפר את הדיוק, אך נתונים רוחביים מרובי־אתרים אינם מדגימים מסלול התפתחותי של כל מבנה, והבדלים ממוצעים קטנים אינם סמנים אישיים. סורק, שיטת דגימה, תחלואה נלווית והיסטוריית טיפול עדיין רלוונטיים.

מחקרי דיפוזיה וגרפים מציעים הבדלים מבוצרים בחומר הלבן ובקונקטום, אך המסילות והכיוונים משתנים. תנועה מסוכנת במיוחד, משום שילדים בעלי פעלתנות יתר רבה יותר יכולים לנוע יותר וכך לייצר הבדלי קישוריות או דיפוזיה לכאורה. מחקרי התפתחות גרפיים קטנים ועדכניים מייצרים השערות, ואינם בסיס למודל יחיד של „מוח חסר קישוריות” (Soman et al. 2023, DOI 10.1002/hbm.26288, PMID 36988503).

## 24 **התפתחות ההיפרדות של רשת ברירת המחדל ומערכות הבקרה**

במהלך התפתחות טיפוסית, הארגון התפקודי בקנה מידה רחב נעשה מובחן יותר: יחסים מקומיים ומבוצרים משתנים, מערכות בקרה מתעדנות, והמבנה הפנימי של רשת ברירת המחדל (Default Mode Network; DMN) והקישור שלה למערכות קשב מבשילים. „היפרדות” אינה בידוד קבוע. קוגניציה יעילה דורשת גם מובחנות וגם תקשורת בררנית.

מחקרים ייחודיים ל־ADHD מדווחים על יחסים שונים בתוך רשתות וביניהן בקבוצות גיל אחדות, אך ההשפעות הקבוצתיות צנועות ורגישות לשיטה. ההתפתחות מוסיפה בעיית ייחוס: קישור חלש יחסית לשלב ילדות אחד יכול להיות רגיל בהמשך, והבדל ילד־מבוגר יכול לשקף את קו הבסיס ההתפתחותי הטיפוסי ולא את התמדה של ADHD. גם תוויות רשת שהופקו ממבוגרים עשויות להתאים לילדים באופן חלקי בלבד.

הטענה האחראית היא שהבשלה משנה את הנוף שבתוכו מורכבים מצבי משימה. הטענה החזקה יותר — שמתאם שלילי יחיד ומאוחר בין DMN לבקרה גורם ל־ADHD — אינה מבוססת. ההרצאה תתייחס להיפרדות בין רשתות כקואורדינטה אחת מני רבות, לצד תפוסת מצב, דינמיקת מעבר, תגמול, עוררות ותכנון המטלה.

## 25 **התמדה יציבה, הפוגה חלקית, הישנות ותנודה**

סיכומים מסורתיים קובעים לעיתים ששיעור קבוע של ילדים „גדלים החוצה” מ־ADHD. ראיות אורכיות מציירות תמונה מסודרת פחות. במעקב אחר מחקר הטיפול הרב־אופני ב־ADHD, סיבלי ועמיתיה דיווחו שהחלמה מלאה ומתמשכת עד נקודת הסיום הייתה נדירה, ואילו משתתפים רבים נעו בין תקופות מעל ומתחת לספים אבחוניים (Sibley et al. 2022, DOI 10.1176/appi.ajp.2021.21010032, PMID 34384227). ניתוח מ־2024 בחן עוד דפוסים תנודתיים ואת יחסיהם לדרישות משתנות (Sibley et al. 2024, DOI 10.4088/JCP.24m15395, PMID 39431909).

אין פירוש הדבר שכל אדם נשאר פגוע באותה מידה. ממוצעי תסמינים יורדים לעיתים, פעלתנות יתר גלויה יכולה להתמתן, ואנשים עשויים לפתח אסטרטגיות, לבחור סביבות מתאימות יותר או להפיק תועלת מטיפול. פירוש הדבר שהערכה אחת מתחת לסף אינה יכולה להיחשב להיעלמות קבועה.

עדיף לייצג את המהלך כסדרת זמן הכוללת כמה תוצאות: עוצמת תסמינים, עומס תפקודי, תמיכות, תחלואה נלווית ודרישה סביבתית. „התמדה” יכולה להתקיים עם הסתגלות טובה; „הפוגה” עם מאמץ פיצוי גבוה; והישנות אחרי אובדן מבנה או שינה. על מדע ההתפתחות למדל מעברים אלו ולא לכפות כל אדם לתוך קטגוריית סיום אחת.

שלושה תהליכים יכולים להיראות דומים מבחוץ. ראשית, הנטייה הבסיסית עשויה להיחלש. שנית, אדם עשוי ללמוד אסטרטגיות פיצוי: לוחות שנה חיצוניים, בחירת סביבה, שגרות מתורגלות, האצלה או הכנה עודפת מכוונת. שלישית, הסביבה עשויה להתאים טוב יותר וכך לצמצם דרישות מן הפעולה הפגיעה. כל אחד יכול להפחית תסמינים נראים ופגיעה.

הדמיה אינה יכולה כיום להבחין בין האפשרויות באופן נקי. אם מבוגר שתסמיניו בהפוגה מציג דפוס קבוצתי קרוב יותר לביקורת, הדבר יכול לשקף התכנסות התפתחותית. אם הדפוס נשאר שונה והביצוע משתפר, הדבר יכול לשקף פיצוי. אם גם המוח וגם ההתנהגות נבדלים רק בתנאי מטלה מסוימים, מצב ואסטרטגיה עשויים לשלוט. תכנונים רוחביים של „מתמידים מול מופגים” פגיעים לברירה ואינם משחזרים את הנתיב שיצר את נקודת הקצה.

לכן יש לשמור את המונח „נרמול” למדד מוגדר הנע לעבר התפלגות השוואה מוגדרת. אין לרמוז באמצעותו לשיקום מוח בריא מקורי או להחלמה מלאה. מערכת מפצה אינה נחותה רק מפני שהיא שונה; הערך הקליני נמצא בתפקוד יציב ובמאמץ נסבל.

## 27 זיהוי מאוחר לעומת הופעה מוצעת בבגרות

מבוגרים רבים מאובחנים באיחור מפני שסביבות קודמות סיפקו מבנה, יכולת לימודית הסתירה חוסר ארגון, התנהגות מפריעה נעדרת, או משקיפים החמיצו מופע של אי-קשב. זיהוי מאוחר מתיישב לחלוטין עם התחלה התפתחותית. ההיסטוריה הרטרופקטיבית יכולה להיות חלקית, ולכן תעודות בית-ספר ומידע מאחרים עשויים לחשוף דפוסים שהמבוגר לא קידד כתסמינים.

שאלה נפרדת היא אם תסמונות דמויות-ADHD יכולות להופיע לראשונה בבגרות. כמה עוקבות אורכיות דיווחו על מבוגרים ללא ADHD ילדותי ברור, ובהן המחקרים המשפיעים של מופיט ועמיתיה ושל קאיה ועמיתיה (Moffitt et al. 2015, DOI 10.1176/appi.ajp.2015.14101266, PMID 25998281; Caye et al. 2016, DOI 10.1001/jamapsychiatry.2016.0383, PMID 27192050). הדיון המאוחר זיהה קשיים: ספים או מודיעים יכולים להחמיץ תסמיני ילדות; מקרים בבגרות יכולים לשקף שימוש בחומרים, מצב רוח, שינה, טראומה, שינוי קוגניטיבי או שינוי מדידה; וקבוצות מסוימות בעלות תסמינים מאוחרים עשויות לא להידמות ל-ADHD ילדותית קלאסית.

העמדה המדעית פתוחה אך מוגבלת. ADHD התפתחותית שזוהתה באיחור מבוססת. מופעים דמויי התחלה בבגרות קיימים במערכי נתונים, אך אחדותם הנוזלוגית והקשר הסיבתי שלהם ל-ADHD שמתחילה בילדות עדיין אינם מוכרעים. קלינית, תסמינים חדשים בבגרות מחייבים אבחנה מבדלת מדוקדקת במיוחד, לא שלילה אוטומטית ולא תיוג אוטומטי.

## 28 ילדות, נשים, הסוואה, הטיית הפניה והבדלי מין

בנים מאובחנים לעיתים קרובות יותר בילדות, במיוחד בדגימות קליניות. היחס מצטמצם בדגימות אוכלוסיות ובבגרות, באופן המתיישב עם מנגנוני הפניה לצד הבדלים ביולוגיים או התנהגותיים ממוצעים. ילדות בעלות התנהגות פחות מפריעה עלולות להתגלות מאוחר יותר, בעוד שחרדה, דיכאון, פתולוגיית אכילה או מאמץ פיצוי מושכים תשומת לב ראשונים. קונצנזוס מומחים מדגיש תת-זיהוי ואת הצורך בהערכה רגישה לאורך החיים (Young et al. 2020, DOI 10.1186/s12888-020-02707-9, PMID 32787804).

„הסוואה” אינה צריכה להפוך להסבר שאינו ניתן למדידה לכל פער. היא יכולה להתייחס לאסטרטגיות וללחצים חברתיים ממשיים, אך דורשת היסטוריה ספציפית: הכנה עודפת, תשישות מוסתרת, הסתמכות על אחרים, הימנעות מסביבות עתירות דרישה או תסמינים הנראים רק לאחר שתמיכה קורסת. מחקרי רישום ותאומים מראים שבנים עשויים לקבל אבחנה או תרופה בשיעור גבוה יותר ברמות דומות של תכונות נמדדות, דבר התומך ברכיב של הטיית הפניה (Mowlem et al. 2019, DOI 10.1007/s00787-018-1211-3, PMID 30097723).

הראיות העצביות למנגנוני ADHD תלוי-מין דלות בהרבה מן האפידמיולוגיה הקלינית. מחקרי הדמיה רבים אינם בעלי עוצמה מספקת לאינטראקציות והיו מוטים היסטורית לזכרים. העדר אינטראקציה מובהקת אינו הוכחה לזהות, אך סיפורים ספקולטיביים על „מוח נשי” אינם תחליף למחקר אורכי בעל דגימה מספקת.

התבגרות מינית, מחזור חודשי, היריון, התקופה שלאחר לידה, פרימנופאוזה, מעברי בית-ספר, עבודת משמרות, הורות ושינוי בהזדמנות לשינה יכולים לשנות עוררות, רגש ודרישה ניהולית. דיווחים קליניים מציעים שינויים בתסמינים סביב מעברים הורמונליים, אך הראיות המנגנוניות הישירות ב-ADHD אינן אחידות. הנקודה הבטוחה היא שמעברים ביולוגיים וחברתיים יכולים לשנות ביטוי ותנאי טיפול; הנקודה הבלתי בטוחה היא נוסחה אוניברסלית מהורמון לתסמין.

שינה היא משתנה מצב חזק במיוחד. הדחייה הצירקדית בגיל ההתבגרות מתנגשת בלוחות זמנים מוקדמים; עיתוי ממריצים יכול להשפיע על שינה; בעיות שינה יכולות להגביר תסמיני קשב ורגש; וחוסר ארגון הקשור ל-ADHD יכול לערער את השגרה עצמה. יש לשמור את כל החצים ההדדיים במקום לבחור סיבה אחת.

גם דרישה סביבתית חיונית. ילד יכול להיראות מווסת בכיתה יסודית בעלת פיגומים רבים ולהתקשות כאשר בית-הספר העליסודי דורש כמה מורים, תכנון ארוך-טווח וניהול עצמי של חומרים. מבוגר יכול לתפקד בעבודה דחופה בצוות ולהתמוטט מול ניירת יחידנית. שינוי בפנוטיפ יכול אפוא לשקף יחס משתנה בין דרישות לפיגומים, לא מחויבות מוסרית משתנה.

### 30 **ההתפתחות משנה הן את הפנוטיפ והן את התגובה לטיפול**

יש לרדד ראיות טיפוליות לפי גיל, מפני שיעילות, תופעות לוואי, הקשר הלמידה, מעורבות משפחה ומטרות תפקודיות שונים. הדרכת הורים התנהגותית יכולה לשנות ישירות את סביבתו של ילד צעיר; אימון בארגון נעשה עצמאי יותר עם הגיל; בחירת תרופות והניטור משתנים בין שלבים; ולהתאמות בית-ספר אין מקבילה בוגרת מדויקת. אותו אפקט בסולם תסמינים עשוי להוביל להשלכות התפתחותיות שונות אם הוא מאפשר למידה בכיתה, בטיחות בנהיגה או יציבות תעסוקתית.

גם התגובה העצבית עשויה להשתנות עם הבשלת הבסיס, אך אין די ראיות כדי להסיק את עתידו של ילד מסריקה. מחקר רב-אתרי מ-2026 בקישוריות מבנית דיווח על סטיות התפתחותיות הקשורות לתסמינים ועל חיזוי שונה של תוצאות אטומוקסטין, בלי חיזוי מקביל של מתילפנידאט; זהו ממצא חדש וחשוב המחייב שכפול פרוספקטיבי בלתי תלוי לפני שימוש קליני (Xu et al. 2026, DOI 10.1038/s41551-026-01779-4).

ההתפתחות משנה אפוא את המערכת, את המשימה ואת משמעות ההצלחה. תיאור לאורך החיים חייב לשמר את שלושתן.

### **ההתפתחות משנה גם את האדם וגם את המשימה**

פירוש התפתחותי מחייב שתי מסגרות ייחוס נעות. מערכת העצבים משתנה, אך גם המשימות שבאמצעותן מעריכים אותה משתנות. ילד עשוי להיעזר בלוח זמנים חיצוני, תזכורות חוזרות, מקטעי עבודה קצרים ומשוב מיידי. מתבגר נדרש לתאם בין מורים, מועדים רחוקים, דרישות חברתיות, שינוי בשעון השינה ועלייה בעצמאות. אדם בוגר נדרש לעיתים לבנות בעצמו את המעטפת שסופקה לו בעבר. לכן פגיעה תפקודית יכולה לגדול גם בלי החמרה פשוטה בתכונה הבסיסית.

גם הכיוון ההפוך אפשרי. ירידה בפעלתנות יתר גלויה או שיפור בעיכוב אינם מוכיחים שכל פגיעות התכנסה לנורמה. אנשים רוכשים אסטרטגיות, בוחרים סביבות מתאימות יותר, נשענים על מערכות חיצוניות או משקיעים מאמץ רב יותר כדי להשיג אותה תוצאה גלויה. הפוגה מקריטריונים אבחוניים, ירידה בפגיעה, פיצוי והתכנסות עצבית הם תוצרים שונים.

מחקר אורכי נעשה אינפורמטיבי יותר כאשר הוא עוקב אחר מסלולים ולא רק אחר ממוצע קבוצתי. התמדה, הפוגה חלקית, הישנות וביטוי תלוי הקשר יכולים להיווצר משילובים שונים של הבשלה, למידה, תחלואה נלווית, טיפול, הזדמנות ודרישה סביבתית. מודל התפתחותי טוב צריך לנבא שינוי בתוך האדם ולהכיר בכך שמדגמי ילדים ומבוגרים אינם תמונות מתחלפות של מצב קבוע אחד.

### **התפתחות היא יחס נע בין ויסות לבין דרישה**

השאלה ההתפתחותית איננה אם מוח עם ADHD פשוט "משלים פער". ויסות, ארגון מוחי, תמיכה חברתית ודרישות הסביבה משתנים בעת ובעונה אחת. ילד המתפקד היטב בכיתה אחת, עם תיק אחד, מועדים קצרים ותזכורות של מבוגר, פוגש בעיית בקרה אחרת בגיל ההתבגרות: כמה מורים, פרויקטים רחוקים, הערכת עמיתים, דחייה בשעון השינה וגישה דיגיטלית ללא פיקוח. בבגרות הוא נדרש לבנות בעצמו את לוחות הזמנים, הרמזים והגבולות שבעבר סופקו מבחוץ.

לכן פגיעה יכולה לגדול גם כאשר יכולות מסוימות משתפרות. זיכרון עבודה, עיכוב, תכנון וארגון קורטיקלי עשויים להבשיל, אך הדרישות עולות מהר יותר מן התמיכות. גם ההפך אפשרי: תסמינים נשארים אך התפקוד משתפר

משום שנרכשו שגרות, נבחר עיסוק מתאים, חולקו אחריות או נמצא טיפול מועיל. תוצאה התפתחותית היא יחס בין יכולת, פיצוי, הקשר ומחיר.

מחקרי אורך מחזקים את הצורך במסלולים. הבדלים קבוצתיים בעובי קורטיקלי, שטח פנים, מדדים תת-קורטיקליים, חומר לבן או ארגון תפקודי הם לרוב קטנים והטרוגניים. הם אינם חתימה אנטומית קבועה העוברת ללא שינוי מילדות לבגרות. התכנסות נראית יכולה לשקף הבשלה, התמדה בררנית של תסמינים, היסטוריית תרופות, הבדלי תנועה, ארגון מפצה או את זהות המשתתפים שנותרו במדגם. השוואה רוחבית בין גילאים אינה יכולה לקבוע לבדה מה השתנה בתוך אדם.

גם הפוגה מתסמינים דורשת פירוק. פעלתנות מוטורית גלויה עשויה לרדת ולהפוך לאי-שקט פנימי. אימפולסיביות יכולה להיות פחות בולטת לאחר הצטברות ניסיון ואסטרטגיות. חוסר קשב עשוי להישאר כאי-סדר, כשל בזיכרון פרוספקטיבי, התחלה לא עקבית או קושי בניהול זמן. ירידה מתחת לסף אבחוני, ירידה בפגיעה ודמיון עצבי לקבוצת השוואה הם תוצרים שונים.

מין ומגדר משפיעים על נתיבי ההכרה ועל החשיפה לדרישות, אך אינם יוצרים שתי הפרעות נפרדות. מערכות הפניה נוטות לזהות התנהגות מפריעה, בעוד מצוקה מופנמת או ציות מפצה זוכים לפחות תשומת לב. מעברים הורמונליים, היריון, התקופה שלאחר לידה, גיל המעבר, תפקידי טיפול וחלוקת עומסים יכולים להשפיע על ביטוי התסמינים ועל החלטות טיפול, אך בסיס הראיות אינו אחיד. יש להפריד בין ממצאים משוחזרים, שיקולים קליניים סבירים ופערי ידע שנוצרו מתת-ייצוג.

התפתחות כוללת גם למידה מצטברת על העצמי. חוסר עקביות חוזר עלול ליצור הימנעות, בושה, ודאות מגוננת או תלות בדחיפות קיצונית. ההסתגלויות הללו אינן זהות לנטייה הנוירו-התפתחותית המקורית, אך בהמשך הן נעשות גורמים מרכזיים בכניסה ובהתמדה. פסיכותרפיה עשויה לפעול בדיוק כאן: לשנות ציפייה, תכנון, דיבור עצמי, חזרה לאחר כישלון ועיצוב סביבה בלי לטעון שמחקה את התכונה הבסיסית.

מודל התפתחותי חזק צריך לנבא כמה מסלולים: התמדה, הפוגה חלקית, פיצוי, הישנות כאשר הדרישה עולה ושיפור באמצעות התאמה. עליו למדוד תסמינים לצד מאמץ, תמיכה, הזדמנות, תחלואה נלווית ותפקוד ממשי. לפני שמשתמשים במילה "נרמול" יש לומר באיזו שכבה התרחש השינוי.

#### **קריאה אורכית זקוקה לפחות לארבעה צירים**

כל מעקב צריך להפריד בין ביטוי תסמינים, דרישת הסביבה, תמיכה מפצה ומחיר הבקרה. סטודנט ידווח על פחות קושי לאחר כניסה למסגרת מובנית אך יישען על תזכורות רבות. אדם אחר ישמור על תסמינים ויתפקד טוב יותר בעבודה בעלת משוב מהיר. אצל שלישי מספר הקריטריונים ירד משום שהמשפחה ספגה את העומס הארגוני. אלה אינם אותו מסלול.

מדד עצמי מוסיף ציר אך אינו מכריע את האחרים. התכנסות במדד קורטיקלי או בקישוריות יכולה להתקיים לצד פגיעה, והבדל עצבי מתמשך יכול להתקיים לצד פיצוי מוצלח. נדרשות מדידות חוזרות של התנהגות, הקשר, טיפול, מאמץ ותפקוד. יש למדל נשירה, מפני שהמשתתפים בעלי אי-היציבות הגדולה ביותר עלולים להיות אלה שאינם משלימים מעקב.

טענה התפתחותית נעשית מדויקת כאשר היא מציינת את הרמה ואת קנה הזמן: תסמין השתנה, מיומנות נלמדה, דרישה פחתה, תמיכה גדלה או מדד עצבי זז. רק אז אפשר להשוות התמדה, הפוגה, פיצוי וארגון מחדש בלי לכווץ הכול למילה "תוצאה".

#### **ההתפתחות משנה גם את הבקר וגם את העולם שעליו לשלוט בו**

מסלול התפתחותי הוא אינטראקציה בין מערכות מבשילות לבין אקולוגיית משימות משתנה. ירידה בתסמינים עשויה לשקף הבשלה, פיצוי נלמד, התאמה סביבתית, דרישה נמוכה יותר או תערובת תסמינים אחרת. מחקר אורכי צריך למדוד את האפשרויות הללו ולא לכנות כל ירידה בציון "נרמול".

## ארכיטקטורה סיבתית ללא גורל וללא אשמה

סיבתיות מרובת מסלולים מאפשרת לדבר על תורשה וסביבה בלי דטרמיניזם, אשמה או סיפור יחיד.

ל-ADHD יש נטייה גנטית ניכרת ומשנים וסיכונים סביבתיים רבים. אף אחת מן העובדות אינה תומכת במודל של גורל הנקבע בידי גן יחיד או בסיפור אוניברסלי של פגיעה רגשית מוקדמת. גנים משפיעים על הסתברויות התפתחותיות, סביבות נבחרות בחלקן ומתעוררות בתגובה לאדם, וקשרים תצפיתיים מערבבים כיוונים סיבתיים. אטיולוגיה, מנגנון נוכחי ומטרת טיפול הן שאלות שונות.

### 31 תורשתיות היא נתון אוכלוסייה, לא גורל אישי

מחקרי תאומים ומשפחות מצביעים בעקביות על תורשתיות גבוהה של תכונות ADHD, וסינתזות מציבות אותה לעיתים קרובות בסביבות שלושה רבעים מן השונות באוכלוסייה בתנאים שנדגמו (Faraone & Larsson 2019, DOI 10.1038/s41380-018-0070-0, PMID 29892054). תורשתיות היא השיעור מן השונות שנקשר סטטיסטית להבדלים גנטיים באוכלוסייה ובסביבה מסוימות. היא אינה האחוז מתוך ה-ADHD של אדם יחיד ש„נגרם מגנים”.

תורשתיות גבוהה אינה שקולה לחוסר יכולת שינוי. גובה הוא תורשתי מאוד ובכל זאת מגיב לתזונה ולמחלה; פנילקטונוריה היא גנטית אך ניתנת לטיפול סביבתי. תורשתיות יכולה להשתנות כאשר הסביבה נעשית אחידה יותר או פחות. היא גם אינה אומרת כשלעצמה איזה מסלול ביולוגי מתווך סיכון.

המסקנה הנכונה היא תרומה משפחתית וגנטית חזקה ברמת האוכלוסייה. המסקנות השגויות הן שהתוצאה קבועה, שהסביבה חסרת חשיבות, או שציון פוליגני יכול לאבחן אדם. הראיות הגנטיות שוללות הסברים פשוטים של „ההורים גרמו”, ובה בעת מותירות מקום ניכר להקשר התפתחותי, לתהליכים הדדיים ולהתערבות.

### 32 נטייה פוליגנית והשפעות קטנות רבות של וריאנטים שכיחים

מחקרי קשר כלל-גנומיים משווים וריאנטים שכיחים במדגמים עצומים. האתרים הראשונים בעלי מובהקות כלל-גנומית ב-ADHD דווחו ב-2019; ניתוח גדול יותר מ-2023 של 38,691 מקרים ו-186,843 ביקורות זיהה 27 אתרי סיכון וקושר את הארכיטקטורה לתחומים קוגניטיביים והתפתחותיים רבים (Demontis et al. 2019, PMID 30478444; Demontis et al. 2023, PMID 36702997). מטא-אנליזה מ-2025 ששילבה אבחנה בילדות ומדדי תסמינים הרחיבה את הארכיטקטורה (van der Laan et al. 2025, DOI 10.1038/s41588-025-02295-y, PMID 40962958).

התוצאה המרכזית היא פוליגניות: אלפי וריאנטים שכיחים תורמים כל אחד שינוי זעיר בהסתברות. אין „גן ADHD” שכיח הקובע את הפנוטיפ. אתרים אינם מתמפים אחד-לאחד לתסמינים, לרשתות או לתגובה לתרופה; קשר עם וריאנט הוא תחילתה של עבודה מנגנונית, לא סופה.

GWAS תומך גם בממדיות מפני שתכונות כמותיות באוכלוסייה חולקות אות גנטי עם מקרים מאובחנים. אולם המדגמים אינם מאוזנים מבחינת מוצא, מדדי האבחנה והתסמינים שונים בין עוקבות, וקשרים סטטיסטיים אינם מצינים סיבתיות תאית. מובהקות גבוהה אינה חיזוי אישי.

### 33 וריאנטים נדירים והשפעות גדולות יותר במיעוט

שינויים במספר עותקים ווריאנטים מקודדים נדירים יכולים לשאת סיכון יחסי גדול יותר מווריאנטים שכיחים, במיוחד בהקשרים נוירו-התפתחותיים, ובכל זאת להישאר נדירים והטרוגניים. מחקר גדול מ-2026 דיווח על וריאנטים נדירים בסיכון גבוה ועל אותות מתכנסים בהתפתחות נוירולית (Demontis et al. 2026, DOI 10.1038/s41586-025-09702-8, PMID 41224997). הדבר מקדם רזולוציה ביולוגית אך אינו הופך ADHD להפרעה מונוגנית.

מחקרים בווריאנטים נדירים רגישים לשיטת הגיוס, למוצא, לכיסוי הריצוף, לאנטוציה ולנוכחות של קשיים התפתחותיים רחבים יותר. סיכון יחסי גבוה סטטיסטית יכול להתאים להסתברות מוחלטת צנועה, משום שהווריאנט נדיר והחדירות אינה מלאה. אותו וריאנט יכול להשפיע על תוצאות רבות.

בהרצאה יש להשתמש בווריאנטים נדירים כדי להראות ריבוי סיבתי: אנשים מסוימים עשויים לשאת סיכונים התפתחותיים בעלי השפעה גדולה יחסית, בעוד שהפנוטיפ האוכלוסייתי מעוצב ברובו בידי השפעות קטנות רבות והקשרים סביבתיים. אף מסלול אינו קובע ביוגרפיה.

נטייה גנטית ל-ADHD נמצאת במתאם סטטיסטי עם תכונות פסיכיאטריות, לימודיות, הקשורות לשינה, לחומרים ולמטבוליזם. מתאמים אלו מעידים על השפעות תורשתיות משותפות בין פנוטיפים נמדדים. הם אינם מראים ש-ADHD גורמת לכל תוצאה קשורה או שהפרעה אחת היא תת-סוג של אחרת.

פליאטורפיה מסבכת כל הסבר חד-מסלולי. וריאנט יכול להשפיע על התפתחות עצבית מוקדמת, מזג, שינה, למידה או חשיפה לסביבה, ובכך להשפיע על כמה תוצאות נמדדות. מתאם גנטי יכול לשקף גם גבולות אבחוניים בלתי מושלמים או השפעות מתווכות. הוא אינו מזהה כיוון, שלב התפתחותי, סוג תא או פעולה רשתית בעלי חשיבות.

לכן גרף סיבתי מועיל יותר מרשימת מתאמים. הצמתים כוללים וריאנטים מורשים, גורמים טרום-לידהיים, מזג, קוגניציה, תגובות המשפחה, התאמה לבית-הספר, שינה, מצוקה, תסמינים וטיפול. חצים רבים יכולים לחבר ביניהם, לרבות משוב. הגרף אינו הוכחה לחץ כלשהו; הוא מגן מפני האשליה שקשר יחיד מכריע את הכיוון.

### 35 מתאם ואינטראקציה בין גנים לסביבה

סביבות אינן תמיד חשיפות חיצוניות שהוקצו באקראי לאנשים שאינם קשורים גנטית. הורים מעבירים גם גנים וגם סביבות. פעילות, עוצמה רגשית או חוסר ארגון של ילד יכולים לעורר תגובות ממבוגרים ומבני גילו. אנשים בוגרים יותר בוחרים סביבות המתאימות לתכונותיהם או מגבירות אותן. מתאמי גן-סביבה פסיביים, מעוררים ופעילים כאלה יכולים לייצר קשר בין תנאי משפחה לתסמינים בלי סיבה סביבתית חד-כיוונית אחת.

אינטראקציה בין גנים לסביבה שואלת אם השפעת חשיפה שונה לפי הנטייה, או להפך. קשה להדגים אותה באופן יציב: נדרשים מדגמים גדולים, חשיפות נמדדות ברעש, ובדיקות מרובות יכולות ליצור ממצאים בלתי יציבים. הביטוי „הגנים טוענים את האקדח והסביבה לוחצת על ההדק” בינארי מדי להתפתחות פוליגנית וחוזרת.

דימוי טוב יותר הוא מסלול המוגבל ומוסטט שוב ושוב. הבדלים גנטיים משנים הסתברויות; סביבות מספקות דרישות, הגנות, למידה, דחק והזדמנות; והאדם המתפתח משנה בתגובה את סביבתו. מסגור טרנזקציוני זה תואם לסקירה הרבר-רמתית של הינשו (Hinshaw 2018, DOI 10.1146/annurev-clinpsy-050817-084917, PMID 29220204), אך כל אינטראקציה מוצעת עדיין דורשת ראיות ישירות.

### 36 פגות וסיכון טרום-לידהי או סביב הלידה

לידה מוקדמת וכמה סיבוכים טרום-לידהיים וסב-לידהיים קשורים ל-ADHD מאוחרת. הסיכונים אינם ייחודיים: הם יכולים להשפיע על התפתחות עצבית רחבה, למידה, תפקוד מוטורי ובריאות. הקשר משתנה גם לפי גיל ההיריון, סיבוכי היילוד, ההקשר החברתי-כלכלי, שרידות ושיטת האיתור.

עישון, אלכוהול, דחק, השמנה, תרופות וחשיפה למזהמים בהיריון מדווחים לעיתים קרובות כמתאמים. השוואות תצפיתיות רגילות יכולות להיות מבולבלות בידי נטייה תורשתית ומאפייני משפחה. השוואות אחים, ביקורות שליליות ותכנונים המודעים לגנטיקה מחלישים לעיתים קרובות אפקטים שנראו תחילה סיבתיים בפשטות. סקירת-על קבעה שרמת הביטחון משתנה ושבבלבול משפחתי או גנטי מסביר חלק מכמה קשרים בולטים (Kim et al. 2020, DOI 10.1016/S2215-0366(20)30312-6, PMID 33069318).

הניסוח המדעי המועיל הוא „סמן סיכון או חשיפה תורמת אפשרית במסגרת ראיות מוגדרת”, לא „סיבה טרום-לידהית ל-ADHD”. טענות מניעה דורשות תכנונים סיבתיים חזקים יותר מטענות קשר.

### 37 חשיפות סביבתיות ובעיות של היסק סיבתי

מחקר סביבתי מתמודד עם ערבוב, סיבתיים הפוכה, שגיאת מדידה, ברירה וחשיפות מתואמות. מצוקה כלכלית-חברתית, זיהום, תזונה, דחק, גישה לבריאות, שינה ואיכות בית-הספר מתקבצים יחד. תיקון סטטיסטי יכול להסיר מסלולים אמיתיים או להשאיר בלבול שיורי. רנדומיזציה מנדלית מוסיפה הנחות ואינה רנדומיזציה קסומה; תכנון אחים מטפל בגורמים משפחתיים משותפים אך מכניס מגבלות אחרות.

סולם ראיות מועיל מבחין בין קדימות בזמן, יחס מנה-תגובה, ייחודיות, ביקורות שליליות, ניסויים טבעיים, השוואות אחים, מודלים גנטיים ומנגנונים מתכנסים. אף שלב אינו מבטיח לבדו סיבתיים. ככל שהטענה הציבורית חזקה יותר, כך עליה לשרוד חלקים רבים יותר מן הסולם.

כך מוגנים גם המדע וגם המשפחות. שפה סיבתית חלשה יכולה להטיל סטיגמה על הורים, נשים בהיריון או קהילות, ובה בעת להסיט קשב מתנאים עכשוויים הניתנים לשינוי. ראיות מסויגות עדיין יכולות להצדיק הפחתת חשיפות רעילות או שיפור שינה וחינוך מטעמי בריאות רחבים; הן אינן זקוקות למנגנון ADHD מופרז.

חוויות ילדות שליליות קשורות לאבחנת ADHD, לתסמינים ולפגיעה. מטא-אנליזה מ-2022 כללה 70 מחקרים תצפיתיים וכמעט ארבעה מיליון משתתפים, ולכן אי-אפשר לפטור את הקשר כזניח (Zhang et al. 2022, DOI 10.1002/brb3.2748, PMID 36068993). הפרשנות הסיבתית נותרת מורכבת.

מצוקה יכולה להחמיר קשב, שינה, רגש ותפקוד; להגביר מגע עם שירותים; או לתרום לפנוטיפ חופף בחלקו. התנהגות הקשורה ל-ADHD ו-ADHD הורית יכולות גם להגדיל קונפליקט משפחתי, חשיפה לתאונות, הרחקה מבית-ספר ומצוקה מאוחרת. גורמים גנטיים וחברתיים-כלכליים משותפים יכולים להשפיע על שניהם. תסמינים הקשורים לטראומה יכולים להיות מזוהים בטעות כ-ADHD, ושני המצבים יכולים להתקיים יחד.

ההקשר החברתי-כלכלי משפיע על דחק כרוני, רעלים סביבתיים, תזונה, משאבי בית-ספר, גישה לאבחון והיכולת ליישם טיפול. הוא יכול להגדיל פגיעה בלי להיות מקור יחיד. הרצאה אנושית מכירה בסבל סביבתי ובה בעת מסרבת למחוק נטייה תורשתית או לרמוז שכל ADHD היא צלקת של טראומה.

### 39 **הורות והתקשרות: תוצאה, גורם משנה וכיוון סיבתי לא ודאי**

להורות חשיבות קלינית מפני שמערכי תגמול משפחתיים, שגרות, קונפליקט, פיגומים ורווחת ההורה משנים את התפקוד היומיומי. הדרכת הורים התנהגותית יכולה לשפר יחסים ותוצאות. רלוונטיות טיפולית זו אינה מוכיחה שההורות גרמה להפרעה הנירו-התפתחותית. התנהגות הילד משפיעה על מטפלים, ADHD הורית משפיעה על ארגון, ומעגלי דחק נעשים הדדיים.

התקשרות לא בטוחה נמצאה בקשר עם ADHD בספרות מוגבלת והטרוגנית. סקירה של ויילוק ועמיתיה משנת 2021 מתיישבת עם קשר, לא עם הטענה ששיבוש התקשרות הוא הסיבה הראשית ל-ADHD. חפיפה אבחונית, דפוסי הפניה, תסמינים הוריים, מזג הילד ומצוקה משותפת מסבכים את הכיוון.

ההבחנה חיונית לפירוש *Scattered Minds* מאת גאבור מאטה. הדגש שלו על כוונן רגשי, דחק, ביטחון ביחסים והבנה עצמית חומלת יכול להכיל תובנות פנומנולוגיות ומסגור קליני בעלי ערך. העדפתו הסיבתית החזקה יותר לסביבה המוקדמת על פני הארכיטקטורה הגנטית נמצאת במתח עם ראיות עדכניות מתאומים, גנומיקה ומחקרים מודעים-גנטיקה. הביקורת חייבת להיות צמודת-קטע כאשר יהיה זמין טקסט חוקי מלא; המאגר הנוכחי תומך רק בהערכה ברמת הטענה, לא בשיפוט טקסטואלי מדויק.

בבול הראיות

**הערכה מדעית.** יחסים ודחק יכולים לשנות ויסות והחלמה: נתמך. שיבוש התקשרות כסיבה אוניברסלית או ראשית ל-ADHD: לא הוכח ואינו מתיישב עם הראיות הגנטיות הנוכחיות. האשמת הורים: חסרת הצדקה מדעית וקלינית.

### 40 **מדוע לא „הכול גנים” ולא „הכול סביבת הילדות” שורדים את הראיות**

מודל של גנים בלבד אינו מסביר מדוע התסמינים משתנים עם שינה, מבנה משימה, תמריצים, למידה, יחסים ודרישה התפתחותית. מודל של סביבה בלבד אינו מסביר דמיון גבוה בין תאומים, קשר גנטי מולקולרי, סיכון מווריאנטים נדירים ותכונות ADHD המופיעות בסביבות מגוונות. שניהם נכשלים מפני שהם דורשים מגורם אחד לאכלס כל רמה סיבתית.

מסלולים התפתחותיים רבים יכולים להתכנס להתנהגות דומה. נטייה גנטית יכולה להשפיע על ויסות קטכולאמינים, למידה, עוררות, בקרה מוטורית או תזמון; מצוקה יכולה לשנות שינה ועיבוד איום; לקות למידה יכולה להפוך עבודה לימודית למענישה; תמיכה משפחתית יכולה לרכך את כל אלה. התכנסות בפנוטיפ אינה מחייבת נגע ביולוגי יחיד.

העמדה המשולבת אינה פשרה עמומה. היא מניבה תחזיות חדות יותר: אפקטים סיבתיים צריכים להשתנות לפי תתי-קבוצה ותקופה התפתחותית; תכנונים מודעים-גנטיקה צריכים לשנות אומדנים סביבתיים מסוימים; התערבויות יכולות לסייע בלי להפוך את האטיולוגיה; ואותו תסמין נוכחי יכול לחייב סדרי עדיפויות טיפוליים שונים.

אטיולוגיה שואלת כיצד התפתחה פגיעות. מנגנון המצב הנוכחי שואל מה מייצר את הפגיעה עכשיו. מטרת הטיפול שואלת מה ניתן לשנות באופן בטוח ויעיל. הקבוצות חופפות, אך אינן זהות. תרומה גנטית יכולה להיענות באמצעות פיגומים סביבתיים; היסטוריית טראומה יכולה להתקיים לצד הפרעת שינה עכשווית; ותרופה יכולה לשפר בקרה בלי לתקן את הסיבה המקורית.

ההבחנה מונעת היסק פרמקולוגי הפוך. תועלת ממתיילפנידאט אינה מוכיחה ש-ADHD נגרמה ממחסור בדופמין הרגיש למתיילפנידאט, כשם שתגובה למשכך כאב אינה מזהה את מקור הכאב. היא גם מונעת הצגת פסיכותרפיה כהוכחה לסיבתיות סביבתית. למידת אסטרטגיות חדשות יכולה לשנות התנהגות עכשווית בלי קשר לאופן שבו התפתחה הפגיעות.

בסינתזה של Flow Hijacked, משתנים סיבתיים נעשים פרמטרים המעצבים נוף מצבים על פני קני מידה שונים בזמן. זו הפשטה מארגנת, לא תחליף לראיות מולקולריות, התפתחותיות וחברתיות. ערכה תלוי ביכולתה לייצר תחזיות מדידות ולא רק לתאר מחדש מורכבות.

### **שכבות סיבתיות: מקור, ביטוי ומנוף לשינוי**

שלוש שאלות מתערבבות לעיתים קרובות: מה תרם להתפתחות הנטייה להפרעת קשב; מה משנה את ביטוי התסמינים כיום; ומה אפשר לשנות כדי לשפר את החיים כעת. התשובות אינן חייבות להיות זהות. גורם יכול להיות חשוב מבחינה אטיולוגית אך קשה לשינוי, ואילו גורם אחר אולי לא יצר את ההפרעה אך משפיע מאוד על הפגיעה הנוכחית ועל התגובה לטיפול.

תורשתיות היא נתון אוכלוסייתי המוגדר בתוך טווח מסוים של סביבות. היא אינה מודדת עד כמה אדם מסוים "גנטי", אינה מצביעה על מסלול ביולוגי יחיד ואינה אומרת שהמצב בלתי משתנה. נטייה פוליגנית יכולה להשפיע על מזג, למידה, שינה, פעילות ועל הסביבות שאנשים מעוררים או פוגשים. חשיפות סביבתיות יכולות לפעול לפני הלידה, דרך בריאות ולחץ, דרך הזדמנויות חינוכיות או באמצעות שינוי הדרישות המוטלות על ויסות. התקשרות, התאמה הורית, מצוקה והאקלים הרגשי יכולים להיות חשובים מאוד לוויסות ולרווחה בלי לשמש סיבה אוניברסלית להפרעת קשב. כאן יש להפריד בין תובנה קלינית חומלת לבין הוכחה אטיולוגית. מודל סיבתי שימושי מאפשר מסלולים רבים, השפעה דו-כיוונית, חוסן ושינוי. הוא נמנע מהאשמת משפחות ומפטליזם גנטי, ומכוון התערבות אל תנאים הניתנים לשינוי גם כאשר לא היו המקור הראשוני לנטייה.

### **סיבתיות אינה בחירה בין גנים לבין סביבה**

תורשתיות, קשר מולקולרי, חשיפה טרום לידתית, לחץ משפחתי והתקשרות שייכים לרמות הסבר שונות. אי-אפשר להניח אותם על סרגל אחוזים אחד. תורשתיות גבוהה באוכלוסייה אינה מצביעה על מסלול גנטי יחיד, אינה קובעת את עתידו של אדם ואינה מבטלת סביבה. נטייה פוליגנית יכולה לפעול דרך מסלולים קטנים רבים, וסביבה יכולה לשנות ביטוי, פיצוי וגישה לטיפול.

אותה זהירות חלה על טענות סביבתיות. קשר למצוקה יכול לשקף חשיפה סיבתית, נטייה משפחתית משותפת, השפעה דו-כיוונית, ברירה לתוך סביבה או הבדלי מדידה. שפה סיבתית חזקה דורשת תכנון המסוגל להפריד לפחות חלק מן האפשרויות. התקשרות והתאמה רגשית יכולות להיות חשובות מאוד לוויסות ולרווחה בלי להיות סיבה אוניברסלית מוכחת ל-ADHD.

לצורך ההרצאה יש להבחין בין מקור, ביטוי נוכחי ומנוף לשינוי. גורם אינו חייב להיות הסיבה המקורית כדי להפוך ליעד טיפולי חשוב כיום. שינה, מבנה משימה, יחסי משפחה, התאמה לבית ספר, טיפול בטראומה ולחץ כלכלי משנים את תנאי הפעולה. זוהי ארכיטקטורה סיבתית שאינה מאשימה ואינה דטרמיניסטית: נטייה תורשתית והקשר התפתחותי פועלים יחד, והתערבות אפשרית בכמה שכבות.

## קשב אינו יכולת אחת

קשב מתפרק לפעולות שונות—ברירה, כניסה, התמדה, עיכוב, תזמון, חזרה ושחרור—שאינן נכשלות תמיד יחד.

„להתרכז“ דוחס שרשרת של פעולות נבדלות. מערכת העצבים צריכה לבחור מידע, לבנות מטרה, לשמור אותה, לעכב או לדחות מתחרים, לייחס ערך לתוצאות עתידיות, להקצות מאמץ, לנטר שגיאה, להתעדכן לאחר משוב, לשוב אחרי הפרעה ולבסוף להתנתק. ADHD יכולה להשפיע על חוליות שונות אצל אנשים שונים וברגעים שונים. שום מטלה יחידה אינה מודדת את השרשרת, ושום אופן כשל יחיד אינו מסביר את האבחנה.

#### 42 בחירת מידע רלוונטי

ברירה מגבירה מידע הרלוונטי למטרה הנוכחית ומגבילה את השפעת המתחרים. היא יכולה להיות מרחבית — מקום אחד ולא אחר; מבוססת תכונה — עצמים אדומים ולא כחולים; או מושגית — כלל אחד ולא חלופה מפתה. הברירה מתרחשת בשלבים רבים, מן ההגבר החושי ועד תעדוף בזיכרון העבודה.

מוסחות אינה הוכחה שתפיסה מוקדמת חלשה באופן גלובלי. מסיח יכול לקבל קדימות רבה מדי משום שהוא חדש, מתגמל, מאיים או תואם כרגע למטרה אחרת. לחלופין, ייצוג המשימה הפעיל יכול להיות בלתי יציב מכדי להטות את התחרות. האפשרויות מנבאות חתימות עצביות והתנהגותיות שונות. תגובה חושית חזקה יכולה להתקיים לצד ברירה מכוונת-מטרה חלשה; בקרה מתמשכת חלשה יכולה להתקיים לצד התכוונות רגעית תקינה.

ההבחנה הקלאסית בין קשב גבי מכוון-מטרה לקשב גחוני המונע מגירוי הייתה יסודית, אך מאז גבולות הרשת נעשו מורכבים יותר (Corbetta & Shulman 2002, DOI 10.1038/nrn755, PMID 11994752). ב-ADHD, ממצאי מטא-אנליזה של fMRI בזמן מטלה מפוזרים והטרוגניים ולא מעידים על מודול ברירה יחיד ושווה. לכן יש לתאר שגיאת ברירה לפי שלב המטלה ותנאי הגירוי, ולא לשייך אותה סתם ל„רשת קשב“.

#### 43 קשב מתמשך וערנות מתמשכת

קשב מתמשך הוא היכולת לשמור עיבוד רלוונטי למשימה לאורך זמן, במיוחד כאשר אירועים נדירים ורמת הגירוי נמוכה. מטלות ערנות מתמשכת יוצרות בדיוק את התנאים החושפים אי-יציבות: מרווחים ארוכים, גירויים חוזרים, תגמול מיידי חלש ומטרות נדירות. קבוצות ADHD מציגות לא פעם יותר השמטות ותגובות משתנות יותר בתנאים אלו.

אולם קשב מתמשך אינו מאגר המתרוקן באופן לינארי. ביצוע יכול לכלול סחיפה אטית, מעידות פתאומיות, תנודות מחזוריות, שינוי אסטרטגי ביחס מהירות-דיוק, השפעות עייפות והיסטוריה מקומית של גירויים. אפקטים של זמן במטלה יכולים לשקף גם מוטיבציה, עוררות, למידה או נדידת מחשבות. ממוצע של המחצית הראשונה והמחצית האחרונה מוחק דינמיקות רבות.

ייצוג פורמלי מתייחס לביצוע כאל תצפית  $y_t$  הנוצרת ממצב חבוי  $z_t$ :

$$y_t \sim p(y_t | z_t, s_t), \quad z_{t+1} \sim p(z_{t+1} | z_t, c_t),$$

כאשר  $s_t$  הוא הגירוי הנוכחי ו- $c_t$  כולל עייפות, תגמול והקשר. זהו פיגום מידולי, לא ראייה לכך שקיים במוח מצב חבוי יחיד. הוא כופה את השאלה הנכונה: האם החישוב נחלש באופן אחיד, או שהשתנתה ההסתברות להיכנס למצב של ביצוע חלש?

#### 44 שמירה בזיכרון העבודה

זיכרון עבודה מחזיק ייצוג מוגבל פעיל או נגיש במהירות בזמן שמשתמשים בו. במשימות חיים, הפריט השביר יכול להיות הפעולה הבאה, הכלל, הסיבה להתעלם מהסחה או כוונה עתידית. קושי יכול להופיע בקידוד, בשמירה, בהגנה מהפרעה, בעדכון או בשליפה; ציון טווח יחיד אינו ממקם את הבעיה.

קבוצות ADHD מציגות במוצע קשיים בזיכרון עבודה, אך גודל האפקט משתנה לפי אופנות, עומס, גיל, תחלואה נלווית, מצב תרופתי ותכנון המטלה. מבנה המעבדה יכול להפחית דרישות מהעולם האמיתי באמצעות מטרה מפורשת וניסוי קצר. חיי היומיום דורשים לעומת זאת חזרה עצמית וארגון פרוספקטיבי לאורך דקות או ימים.

לכן כשל בזיכרון עבודה יכול להעצים כל פעולה מאוחרת. אם המטרה העתידית מאבדת מעוצמת הייצוג, תגמול עכשווי אינו צריך להיות חזק באופן חריג כדי לנצח. החצנת המטרה — פעולות הבאות בכתב, זמן נראה לעין, חומרים המונחים מראש, תזכורות בנקודת הפעולה — משנה את התחרות בלי לטעון שהקיבולת הבסיסית תוקנה. זו אחת הסיבות שפיגומים התנהגותיים יכולים לשפר תפקוד גם כאשר מבחן נוירופסיכולוגי משתנה מעט.

עיכוב כולל הימנעות מתגובה מוכנה, ביטול פעולה שכבר החלה, התנגדות להפרעת מסיח ודחיית בחירה די זמן כדי לדגום ראיות. מטלות go/no-go, אות עצירה, סטרופ והפרעה אינן מודדות מנגנונים זהים. ביצוע במטלת אות עצירה, לדוגמה, תלוי בהנחות על עצמאותם של תהליכי „צא” ו„עצור”; הפרת ההנחות יכולה לעוות את זמן העצירה המחושב.

התאוריה של בארקלי הציבה עיכוב כצוואר בקבוק התפתחותי מרכזי המקשר ADHD לזיכרון עבודה, לוויסות עצמי ולפעולה לאורך זמן (Barkley 1997, PMID 9000892). היא נותרה משפיעה, אך הספרות הרחבה אינה תומכת בליקוי עיכוב אוניברסלי שהוא תנאי הכרחי או מספיק ל-ADHD. אנשים מסוימים מתפקדים כרגיל; מסלולי מוטיבציה ותזמון תורמים באופן עצמאי; ומטא־אנליזות fMRI בזמן מטלה מצביעות על מערכות מבוזרות בעלות התכנסות צנועה.

פירוק טנזור EEG עדכני מפריד רכיב ברירה אחורי מוקדם מפעילות מאוחרת של בקרת תגובה בתוך ליקויי עיכוב בעלי משמעות קלינית (Gholamipourbarogh et al. 2026, PMID 40350038). הדבר תומך בפירוק בזמן, לא בסיווג אבחוני. המסקנה הבטוחה היא שעיכוב תגובה הוא משפחה חשובה אחת של פעולות בתוך הפרעה הטרוגנית.

#### 46 **בקרה יזומה לעומת בקרה תגובתית**

בקרה יזומה שומרת את המטרה לפני שהקונפליקט מגיע. בקרה תגובתית מגויסת לאחר קונפליקט, שגיאה או אות בולט. אדם יכול להצליח באופן תגובתי — להתאושש כאשר מופיעים שעון מעורר, מועד סופי או שגיאה גלויה — ובה בעת לא לשמור את התצורה המקדימה הדרושה למניעת הבעיה. ההבדל מסייע להסביר מדוע דחיפות חיצונית יכולה לשנות ביצוע.

בקרה יזומה יקרה משום שהיא תופסת משאבי ייצוג ואנרגיה בלי ראייה מיידית שהם נחוצים. לכן היא תלויה בערך צפוי, באי־ודאות, בעייפות ובמהימנות התגמול העתידי. בקרה תגובתית יכולה להיות יעילה אך מאוחרת, וכך לארגן חיים סביב משבר.

ההבחנה מועילה קלינית וניסויית, אף שהראיות הישירות ב-ADHD משתנות לפי הפרדיגמה. מרווחי רמז-מטרה, הסתגלות לקונפליקט, עוררות המקושרת לאישון ופעילות מכינה מפרידים בין המצבים טוב יותר מדיוק כולל. במסגרת Flow Hijacked, תמיכה יזומה מעלה את ההסתברות שהתצורה המתאימה תתקיים לפני הפרעה; תמיכה תגובתית משנה התאוששות לאחר יציאה. אלו השערות שיש לתפעל, לא תוויות שיש להצמיד בדיעבד לכל התנהגות.

#### 47 **התחלת משימה וזיכרון פרוספקטיבי**

התחלת משימה אינה מודול קוגניטיבי סטנדרטי. היא תוצאה התנהגותית של יצירת כוונה, זיכרון פרוספקטיבי, הערכה, רצף, עוררות ובחירת פעולה. „הצעד הראשון” יכול להישאר מופשט; הרמז לא להגיע ברגע הנכון; המאמץ הצפוי לשלוט בתגמול רחוק; או שהפעילות הנוכחית נושאת עלות מעבר גבוהה.

זיכרון פרוספקטיבי דורש מהמערכת לזכור לפעול מאוחר יותר. על הכוונה לשרוד כאשר הקשב נמצא במקום אחר ולהישלף כאשר מופיעים זמן, אירוע או הקשר. מחקר ADHD מציע קשיים, אך הספרות קטנה מזו של עיכוב או זיכרון עבודה והראיות העצביות הישירות דלות. כשלים צפויים במיוחד כאשר הרמזים אינם ממוקדים והניטור חייב להיווצר באופן עצמאי.

מערכות חיצוניות פועלות באמצעות שינוי הארכיטקטורה. „בשעה 15:00, פתח את תיקיית המס ומצא את המסמך החסר הראשון” היא מיפוי אירוע-פעולה חזק יותר מ„טפל במסים”. תזכורת המגיעה הרחק ממקום הפעולה עשויה ליצור רק עוד כוונה לזכור. תוצאת טיפול צריכה להבחין בין ידיעת התכנית, התחלתה והשלמתה.

בבול הראיות

**רעיון לתרשים – שרשרת ההתחלה.** כוונה ← זיהוי רמז ← שלפת מטרה ← בחירת פעולה ראשונה ← התחייבות מוטורית. יש לסמן נקודות כשל והתערבות נבדלות ולהימנע מתיבה יחידה בשם „מוטיבציה”.

מאמץ מוקצה כאשר התועלת הצפויה מצדיקה את עלויות הבקרה. תורת בקרה עכשווית מבטאת זאת לא פעם כהשוואה בין השיפור הצפוי בביצוע לבין העלות הסובייקטיבית. פונקציית מטרה כללית היא:

$$u_t^* = \arg \max_{u \in \mathcal{U}} \left( \mathbb{E}[R_{t:t+H} | u, c_t] - C(u | a_t) \right),$$

כאשר  $u$  היא עוצמת הבקרה,  $R$  הוא התגמול העתידי,  $C$  העלות הסובייקטיבית,  $a_t$  העוררות ו- $H$  האופק המיוצג. המשוואה היא פיגום נורמטיבי; היא אינה מזהה מחשבון מילולי במוח.

ב-ADHD, התמדה נמוכה יכולה לשקף תועלת מופחתת מתוצאה רחוקה, עלות גבוהה של שמירת בקרה, ייצוג בלתי יציב של האופק, עוררות חסרה או ביצוע רועש לאחר בחירה הגיונית. עבודתם של וינטר ועמיתיו שואלת במפורש אם התנהגות מאמץ לא טיפוסית משקפת קבלת החלטות או ביצוע (Winter, Ben-Pazi & Pollak 2019, DOI 10.1177/1087054716654569, PMID 27329487).

ההבחנה מערערת את „אינו מנסה“. אדם יכול לייחס ערך לתוצאה הסופית בזמן שהערך הצפוי הרגעי של בקרה נופל שוב ושוב מתחת לחלופות. משוב מיידי, נוכחות חברתית, אופקים קצרים יותר, התקדמות נראית או תרופה עשויים לשנות איברים שונים בפונקציית המטרה. שום שינוי אינו מועיל לכולם משום שהאיבר הקובע יכול להיות שונה.

#### 49 היוון תלוי-דיחוי ורתיעה מדיחוי

היוון תלוי-דיחוי מתאר כיצד ערך סובייקטיבי פוחת ככל שהעיכוב גדל. צורה היפרבולית שכיחה היא:

$$V(D) = \frac{A}{1 + kD},$$

כאשר  $A$  הוא גודל התגמול,  $D$  הוא הדיחוי ו- $k > 0$  הוא קצב ההיוון. אומדן  $k$  גדול יותר מציין העדפה חזקה יותר למיידיות בתוך המודל. במטא-אנליזה של מחקרי מקרים-ביקורות קבוצות ADHD מציגות בממוצע היוון כספי תלוי-דיחוי תלול יותר, אך ההתפלגויות חופפות והאומדן תלוי בסוג התגמול, בתוצאה ממשיית לעומת היפותטית, בטווח הדיחוי ובמודל (Jackson & MacKillop 2016, DOI 10.1016/j.bpsc.2016.01.007, PMID 27722208).

רתיעה מדיחוי קשורה אך נבדלת. היא מציעה שההמתנה מקבלת ערך שלילי ושההתנהגות מנסה לברוח ממנה או להימנע ממנה, במיוחד כאשר קיימות חלופות (Sonuga-Barke 2003, PMID 14624804). אדם יכול לאמוד זמן במדויק ובכל זאת לתעב דיחוי, או לטעות באומדן משך בלי להעדיף מיידיות. איחוד שתיהן תחת „אימפולסיביות“ מאבד את המנגנון.

התנהגות הקשורה לתגמול הטרוגנית. הבדלים בסטריאטום הגחוני נדונים בעקביות הרבה ביותר במהלך ציפיה לתגמול, אך שלב המטלה, סוג התמריץ והדגימה משנים את הממצאים (Plichta & Scheres 2014, DOI 10.1016/j.neubiorev.2013.07.012, PMID 23928090). שיפור ביצוע התלוי בתמריץ הוא ראיה לשינוי הקשרי, לא לייצור תסמינים מרצון.

#### 50 תזמון מרווחים, אומדן זמן ו„עיוורון לזמן“

עיבוד זמן כולל תפיסת משך, הפקת מרווח, השוואת מרווחים, סנכרון תנועה, אומדן משך משימה וייצוג מועד עתידי. התהליכים מגייסים מנגנונים חושיים, סטריאטליים, מוחוניים ומצחיים החופפים רק בחלקם. „עיוורון לזמן“ הוא ביטוי קליני חי לקשיים בניהול עצמי בזמן; הוא אינו מבנה ביולוגי יחיד ומתוקנן.

מטא-אנליזה בילדים ובמתבגרים מדווחת על הבדלים קבוצתיים בתפיסת זמן, הבולטים לעיתים יותר במרווחים ארוכים, עם הטרוגניות בין שיטות (Zheng et al. 2022, DOI 10.1177/1087054720978557, PMID 33302769). מטא-אנליזה של fMRI בזמן משימות תזמון זיהתה הבדלים מבוזרים ומשנים רגיש-תרופה, אך הספרות הייתה קטנה ומבוססת קואורדינטות (Hart et al. 2012, DOI 10.1016/j.neubiorev.2012.08.003, PMID 22922163). סקירת מבוגרים מצאה גם היא עשור של מטלות מעורבות ולא ליקוי יחיד (Mette 2023, DOI 10.3390/i-jerph20043098, PMID 36833791).

ניהול עצמי בזמן תלוי גם בזיכרון עבודה ובזיכרון פרופקטיבי. עתיד רחוק יפעיל בקרה חלשה אם אינו מיוצג ברגע הבחירה. שעונים נראים, מועדי ביניים והתחייבות מראש יכולים לשפר את המיפוי מכוונה עתידית לפעולה עכשווית בלי להוכיח ששעון פנימי תוקן.

יהי זמן התגובה  $T$  בעל צפיפות  $p(T)$ . הממוצע היחיד  $\mu = \mathbb{E}[T]$  מתעלם מפיזור, מהטיה ומתלות בזמן. מודלים אקס-גאוסיאניים כותבים  $T = X + Y$ , כאשר  $X \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$  ו- $Y \sim \text{Exp}(1/\tau)$ , כך ש- $\tau$  מתאר זנב ימני ארוך. לעומתם, מודלי סחף-דיפוזיה מייחסים בחירות וזמנים לצבירת ראיות חבויה, לגבול החלטה, לזמן שאינו החלטה ולשונות בין ניסויים. פרמטריזציות אלו אינן הסברים בני-החלפה.

מחקר ADHD מוצא לעיתים קרובות שונות תוך-אישית מוגברת בזמן התגובה, במיוחד זנב גדול יותר של תגובות איטיות. הפרשנות המפתה היא מעידת קשב מחזורית. הדבר סביר, אך שונות מוטורית, מדיניות מהירות-דיוק, עוררות, נדידת מחשבות, למידה ושגיאת מדידה יכולות לתרום. סדר הניסויים חשוב: ניסויים איטיים בלתי תלויים אומרים דבר אחר ממעידות מקובצות או מחזוריות.

מחקר הדמיה עדכני ברמת הניסוי מזהיר שמדד מוחי הנבדל בממוצע בין קבוצות אינו בהכרח מנבא את הניסויים שבהם אדם מסוים יואט (Tamm et al. 2025, PMID 40511327). מנגנון תקף צריך לקשר מצב עצבי בתוך-אדם להתנהגות בתוך-אדם, לשרוד בדיקה מחוץ לדגימה ולא להיות תלוי בתנועה או בעיבוד גמיש. השונות היא אפוא ראייה מרכזית לדינמיקה ומקור מרכזי לזהירות מתודולוגית.

## 52 נדידת מחשבות, התנתקות מן הקלט התפיסתי ומודעות מטא-קוגניטיבית

נדידת מחשבות היא מחשבה העוזבת את המשימה החיצונית הנוכחית. היא יכולה להיות מכוונת או ספונטנית, עשירה בתוכן או ריקה, פונה לעתיד או אוטוביוגרפית. התנתקות מן הקלט התפיסתי היא ירידה בעיבוד קלט חיצוני כאשר קוגניציה פנימית שולטת. מודעות מטא-קוגניטיבית היא המודעות לכך שהמחשבה נדדה. הממדים מנבאים השלכות שונות.

בכמה מחקרים ADHD קשורה ליותר מחשבה ספונטנית שאינה קשורה למשימה ולוויסות הקשר חלש יותר, דבר שהניע נקודת מבט של נדידת מחשבות על הפרעה (Bozhilova et al. 2018, DOI 10.1016/j.neubiorev.2018.07.010, PMID 30036553; Bozhilova et al. 2021, DOI 10.1177/1087054720956714, PMID 32942934). עבודת EEG עם דגימת חוויה מתחילה לקשר בין מצב מדווח לדינמיקה של פוטנציאלים תלוי-אירוע (Bozhilova et al. 2022, DOI 10.1016/j.nicl.2022.103068, PMID 35696811).

נדידת מחשבות אינה שקולה לפעילות DMN, ופעילות DMN אינה מעידה מטבעה על מעידה. מחשבה פנימית תומכת בתכנון, בזיכרון, ביצירתיות ובהבנה עצמית. הפגיעה נמצאת בשליטה לא מספקת בעיתות, בתוכן או בהתכוונות מחדש. מחקר במתבגרים מ-2022 מצא שקישוריות DMN קשורה לרתיעה מדיחוי ולהיוון תלוי-דיחוי, אך לא לנדידת מחשבות מדווחת — סתירה מועילה למיפוי אחד-לאחד (Broulidakis et al. 2022, DOI 10.1016/j.ijpsycho.2022.01.007, PMID 35032471).

## 53 הפרעה, כניסה מחדש ומעבר בין משימות

הפרעה עושה יותר מלצרוך את משכה. היא מחליפה את המטרה הפעילה, משנה את תוכן זיכרון העבודה ועלולה להשאיר כוונה בלתי גמורה המתחרה על שליפה. כניסה מחדש דורשת לשחזר היכן היינו, מה היה חשוב ומה הצעד הבא. אם ייצוג המטרה המקורי היה שביר, עלות ההפעלה מחדש יכולה לעלות על משך ההפרעה עצמה.

למעבר יש לפחות שני רכיבים: התנתקות מן המערך הנוכחי והגדרת המערך הבא. אדם עשוי לעבור בקלות רבה מדי אל חידוש בולט ובזמן להתנגד לעזיבת פעילות שובת-לב. אין סתירה אם סיכון הכניסה והיציאה תלוי במצב הנוכחי, בתגמול ובעלות המעבר. „מוסח” ו„תקוע” יכולים להיות שני כיוונים של הקצאה בלתי גמישה.

נתוני כניסה מחדש טבעיים הייחודיים ל-ADHD עדיין מוגבלים, ולכן ההרצאה צריכה להפריד בין מדע כללי של הפרעה לבין היסק לגבי ADHD. תוצאות מדידות כוללות חביון חזרה, שגיאה לאחר חזרה, אובדן המקום וההסתברות לא לחזור כלל. עיצוב סביבתי יכול להפחית עלויות באמצעות מחסומי הפרעה, פתקי הפעלה מחדש, מקטעים מוגנים ורמזים הממוקמים בנקודת הכניסה מחדש.

זרימה מוגדרת בדרך כלל כשקיעה עמוקה, איזון בין אתגר למיומנות, מטרות ברורות, משוב מיידי ותחושת שליטה זורמת. מיקוד יתר מתואר בדרך כלל באמצעות עוצמה ומשך, לעיתים עם אובדן מודעות לזמן וקושי להתנתק. התמד יתר (perseveration) מדגיש המשך גם לאחר שינוי כלל או ירידה בתועלת. התופעות יכולות לחפוף בלי להיות זהות.

מחקרים אמפיריים במיקוד יתר מוצאים קשרים עם תכונות ADHD, מוסחות ותלונות על תפקודים ניהוליים, אך ההגדרות התפעוליות עדיין מתפתחות (Hupfeld et al. 2019, PMID 30267329; Zhang et al. 2023, DOI 10.1371/journal.pone.0292215, PMID 37878578; Garcia Pimenta et al. 2024, DOI 10.1016/j.ridd.2023.104639, PMID 38039699). שאלון AHQ-D משפר את מבנה המדידה, אך תוקף עם תתי-קבוצה קטנה בלבד של מאובחני ADHD ואינו מספק מנגנון עצבי ישיר (Hupfeld et al. 2024, PMID 39169147).

הסינתזה הניתנת להגנה היא שמיקוד יתר מערער מודל של חסר קיבולת טהור ומפנה להקצאה, לכידה, התמדה ושחרור. הוא עדיין אינו מצדיק עקומת דופמין, מצב רשת או מנגנון ייחודי ל-ADHD. התוצאה החשובה אינה רק מספר שעות הריכוז; היא אם המיקוד תואם למטרתו הנבחרת של האדם, נשאר קשוב לשינויי עדיפות וניתן לעזיבה בלי עלות בלתי מידתית.

**גבול הראיות**

**סינתזת סוף החלק.** קשב הוא רצף נשלט לאורך זמן. ADHD יכולה לשנות את מהימנות הרצף דרך מסלולים ניהוליים, מוטיבציוניים, זמניים, עוררתיים והקשריים הניתנים להפרדה חלקית. לכן החלק הבא צריך להציג רשתות רבות ולשאול כיצד הן יוצרות קואליציות זמניות, ולא לחפש „מערכת קשב” אנטומית אחת.

## 55 **גבול הראיות והמעבר של חלקים א'-ה'**

**ראיות מבוססות:** ADHD היא הפרעה התפתחותית הטרוגנית, המוגדרת קלינית ופוגעת בתפקוד, בעלת נטייה פוליגנית חזקה; תסמינים ותפקוד משתנים עם התפתחות והקשר; הבדלים ממוצעים קיימים במדדים ניהוליים, מוטיבציוניים, זמניים, רגשיים, של שינה ושל שונות.

**פרשנות נתמכת:** אצל אנשים רבים, נכון יותר לתאר את הפגיעה כגיוס, שימור והקצאה גמישה בלתי מהימנים של בקרה מאשר כהעדר מוחלט של קיבולת קשבית.

**סינתזה סבירה:** נטייה התפתחותית ומשתנה מצב נוכחיים משנים יחד את ההסתברות שפעולות רלוונטיות למטרה יעשו זמינות בעת הצורך.

**לא מבוסס:** ליקוי ניהולי יחיד; מחסור יחיד בדופמין; סיבה יחידה של התקשרות; מנגנון יחיד של „עיוורון לזמן”; חתימה עצבית ידועה של מיקוד יתר; או סמן ביולוגי אבחוני אישי.

**שאלות פתוחות:** אילו שינויי מצב בתוך-אדם מקדימים יציאה ממישימה בעולם הממשי? אילו מנגנונים מבדילים כשל כניסה מכשל שחרור? אילו מסלולים התפתחותיים הם התכנסות, פיצוי או התאמה סביבתית? אילו תתי-קבוצות סיבתיות מנבאות תועלת שונה מתרופה, מפסיכותרפיה, מטיפול בשינה ומפיגומים?

## **פירוק של משימה שלא הושלמה**

המשפט „הקשב נכשל” גם מדי לצורך מדידה. לפני תחילת משימה יש לייצג את המטרה, לאמוד זמן, לתת ערך לתוצאה רחוקה, לעכב חלופה קלה יותר ולעבור סף התחלה. במהלך הביצוע צריך לשמור את הכלל, לבחור קלט רלוונטי, לנטר קונפליקט ושגיאה, לווסת מאמץ ולהגן על המשימה מפני לכידה פנימית וחיצונית. לאחר הפרעה יש לזהות את היציאה, לשחזר הקשר ולחזור. בסיום צריך לשחרר את המערכ הישן ולעבור לדרישה הבאה.

מטלות מעבדה שונות דוגמות מקטעים שונים של הרצף. מטלת עיכוב תגובה אינה מודדת ארגון בחי היומיום; מטלת ביצוע מתמשך אינה מבדדת מוטיבציה; וטווח זיכרון עבודה אינו מסביר לבדו מדוע כוונה לא קודדה מלכתחילה. גם מדדים הנראים אובייקטיביים מכילים הנחות תלויות משימה על מהירות, אסטרטגיה, עייפות ומחיר של שגיאה.

המסקנה המעשית היא ניסוח ברמת התהליך. במקום לשאול רק אם קיימת „פגיעה ניהולית”, יש לשאול היכן מחזור המשימה נעשה שברירי, אילו הקשרים חושפים זאת ואיזה מסלול פיצוי כבר פועל. הפירוק מאפשר דיסוציאציה: אדם יכול לבחור מידע היטב לאחר שנכנס אך להתקשות להתחיל, או להיכנס בקלות אך לא להתאושש מהפרעה. כך הטיפול יכול לכוון לפעולה החלשה במקום ליכולת כללית ועמומה.

## עקבה של תהליך מלמדת יותר מן המילה קשב

נבחן פעולה פשוטה לכאורה: שליחת טופס. צריך להבחין בדרישה, לייצג תוצאה עתידית, לאמוד את משך המשימה, לאתר מסמכים, לעכב חלופה קלה יותר, להתחיל לפני שהדחיפות קיצונית, לשמור את הכלל בזמן הקריאה, לזהות שגיאות, לשאת שעמום ולזכור ללחוץ על הכפתור האחרון. כשל בכל חוליה יכול להיזכר אחר כך כ"לא הצלחתי להתרכז".

העקבה מפרידה פעולות שמטלות מעבדה מערבבות לעיתים. עיכוב תגובה, שמירת מידע בזיכרון עבודה, זיכרון פרוספקטיבי, אומדן זמן, הערכת מאמץ וניטור שגיאה קשורים זה לזה אך אינם זהים. אדם יכול להצליח באחד ולהתקשות באחר; אסטרטגיה יכולה לשפר מטלה בלי לשנות את הפעולה שבגללה נראה מלכתחילה שקיים חסר.

טיפול נעשה מדויק יותר כאשר הוא פונה למעבר החלש. פעולה ראשונה גלויה יכולה להפחית את עלות הכניסה. רמז חיצוני מתוזמן יכול להגן על כוונה עתידית. משוב מיידי עשוי לייצב את הצעדים הראשונים. תוכנית להסחה יכולה להאיץ חזרה. תרופה עשויה לשנות את התנאים שבהם מדיניות כזו נעשית שימושית. הביטוי תפקוד ניהולי מקבל משמעות רק לאחר מפת התהליך הזאת.

## משימה יומיומית הנצפית מן הרמז ועד השחרור

נבחר פעולה רגילה אך חשובה: מענה לדואר אלקטרוני. ברגע הראשון צריך לזהות את ההודעה, לסווג את משמעותה, להחליט אם נדרשת תגובה, לשמור את הכוונה בזמן איסוף מידע ולמקם את הפעולה בזמן. אם התגובה נדחית, יש ליצור רמז חזק דיו כדי להפעיל את הכוונה מאוחר יותר. כשל יכול להתרחש לפני שנכתבה מילה.

כניסה דורשת צמצום של מרחב הפעולות. "לענות" עדיין אינו צעד שניתן לבצע. פתיחת השרשור, איתור מסמך, כתיבת משפט עובדתי אחד או קביעת עשר דקות לטיטוט הם צעדים. פעולה הבאה הנראית לעין מפחיתה דרישות שליפה ובחירה. ההתערבות אינה נאום על מוטיבציה; היא משנה חובה מופשטת למעבר שניתן להגיע אליו.

בזמן הכתיבה זיכרון העבודה שומר את המטרה התקשורתית, בעוד שפה, חיזוי חברתי, ניטור שגיאה ועיכוב מתחרים על גישה. בדיקה פרפקציוניסטית יכולה לצרוך משאבים כמו הסחה. התרעה חיצונית או דאגה פנימית יכולות להחליף את הטיטוט. ההתנהגות החיצונית, הודעה שלא נשלחה, אינה מגלה באיזה מסלול התרחש הכשל.

חזרה היא פעולה נפרדת. צריך לזהות את היציאה, לפתוח את החלון הנכון, לשחזר מה נכתב, להשיב את הטון ולאתר את היחידה החסרה הבאה. שורת חזרה קצרה שנכתבת לפני מעבר יכולה לשמר מידע על המצב. כך סביבה ומיומנות מטא-קוגניטיבית מקטינות את מחיר החזרה גם אם ההפרעה עדיין מתרחשת.

גם השלמה אינה סוף הבקרה. הטיטוט צריכה לעבור סף של די, פעולת השליחה צריכה להתרחש, ואז יש לשחרר את המשימה. תיקון אינסופי אינו התמדה מוצלחת אם הוא מונע השלמה, ושליחה מהירה ללא ניטור עלולה להיות יציאה אימפולסיבית. המדדים המתאימים כוללים חביון פתיחה, מילה ראשונה, שהייה, סיבת יציאה, זמן חזרה, מספר תיקונים, זמן שליחה, מאמץ והתאוששות.

## פירוק מעובד: הכנת דו"ח בעל חשיבות

דו"ח לעוד שלושה שבועות דורש יותר מברירת גירוי רלוונטי. זיכרון פרוספקטיבי שומר כוונה עתידית; עיבוד זמן מתרגם מועד רחוק לרצף פעולות; והערכת ערך צריכה להפוך תוצאה דחוייה לתחרותית מול חלופות מיידיות. הכניסה מתחילה רק כאשר "לכתוב דו"ח" נעשה צעד בר-ביצוע בעל רמז ותנאי סיום.

לאחר ההתחלה יש להגן על הטענה הנוכחית, לנטר סטייה ולשחזר את תת-המטרה אחרי הפרעה. זמן השלמה כולל יכול להסתיר יציאות רבות וקצרות או מעט יציאות שעלות החזרה מהן גבוהה. גם שחרור הוא פעולה: ליטוש ממושך לאחר שסף האיכות הושג עלול לפגוע במשימות אחרות. לכן טיפול יכול לקצר כניסה, לשפר חזרה או ללמד פירוק בלי לשנות את כל הפעולות יחד.

# צוות הרשתות: מעבר ל"ברירת מחדל מול רשת חיובית למשימה"

משימה נתמכת בידי תצורה זמנית של מערכות רבות; אין רשת אנטומית יחידה שהיא 'חיובית למשימה'.

אין במוח יחידת קשב אחת שנחלשת באופן גלובלי ב־ADHD. גם אין בו רשת פנימית אחת שעליה "להפסיד" ליריבה אחידה הקרויה "הרשת החיובית למשימה". ביצוע מכוון־מטרה נוצר מתוך תצורה זמנית: מערכות חישה מייצגות את המידע; רשת הקשב הגבית מכוונת את הברירה; רשת הבקרה המצחית־קודקודית מחזיקה כללים ומעדכנת אותם; הרשת הצינגולו־אופרקולרית משמרת מערך משימה ומנטרת ביצוע; רשת הבולטות ומערכות הכוונה־מחדש משנות סדרי עדיפויות; לולאות קורטיקו־סטריאטליות מעריכות חלופות ובוחרות מדיניות פעולה; מערכות תלמו־קורטיקליות ומערכות נירומודולטוריות מכוונות גישה והגבר; הרשתות המוחיות מנבאות זמן ושגיאה; המערכת המוטורית מכינה תגובה ומבצעת אותה; ומערכות זיכרון שומרות על המטרה גם לאחר הפרעה.

לכן המהלך המדעי המרכזי הוא מעבר ממאבק בין רשתות להתאמת התצורה למשימה. לא די לשאול אם הפעילות ברשת ברירת המחדל גבוהה ואם "פעילות המשימה" נמוכה. יש לשאול אם הקואליציה הנדרשת הורכבה, כמה היא יציבה, כיצד היא מתעדכנת, ואם היא יכולה להשתחרר בזמן הנכון.

## 56 מהי רשת מוחית בקנה מידה רחב – ומה היא איננה

ב־fMRI מסיקים בדרך כלל על רשת מתוך השתנות משותפת: אזורים שפועלים יחד במטלה, שהאותות שלהם מתואמים במנוחה, או שהם משתייכים לאותו רכיב סטטיסטי. ב־EEG או ב־MEG ניתן להגדיר רשת לפי פאזה, משרעת, תלות מכוונת או קישוריות לאחר שחזור מקור. באנטומיה המונח יכול לציין מסילות חומר לבן ולולאות חוזרות. התיאורים קשורים, אך אינם שקולים.

אפשר לייצג מוח מחולק לאזורים כגרף תלוי־זמן:

$$G(t) = (V, E(t), W(t)),$$

כאשר  $V$  היא קבוצת האזורים,  $E(t)$  היא קבוצת הקשתות המוערכות בזמן  $t$ , ו־ $W(t) = [w_{ij}(t)]$  היא מטריצת משקלן. "רשת" עשויה להיות תת־קבוצה של צמתים, קהילה שנמצאה באלגוריתם, או תווית שהועברה מאטלס אחר. לפיכך הגבולות משתנים עם האטלס, משך המדידה, עיבוד האות, הסף, המצב והמטלה. החלוקות המשפיעות של Yeo et al. (2011) ושל Power et al. (2011) דומות בקנה מידה גס אך אינן זהות; אף אחת אינה מילון אנטומי סופי.

אפשר לזהות מערכות רחבות באופן שחוזר ברמה גסה, והיחסים ביניהן משתנים עם הדרישה הקוגניטיבית (Raichle et al., 2001; Seeley et al., 2007; Dosenbach et al., 2007; Cole et al., 2013).

**גבול ראייתי.** קשת תפקודית איננה סינפסה; מתאם איננו תקשורת ישירה; וקדימות בזמן של אות BOLD אינה הוכחה לסיבתיות עצבית. הבדל ממוצע בין קבוצות אינו סמן ביולוגי לאדם יחיד.

גבול הראיות

**משפט ליבה** שם של רשת הוא מערכת צירים למחקר, לא עצם אוטונומי בתוך הראש.

## רעיון חזותי 6A – מוח אחד, שלושה תיאורים

לוח תלת־שכבתי מציג מסילות אנטומיות, מתאמים תפקודיים ומודל אפקטיבי משתנה בזמן על פני אותם צמתים. צבע זהה מציין התאמה חלקית; גבולות מקווקווים מבהירים שהחלוקות אינן חופפות במלואן. כיתוב: "המפה משתנה עם דרך המדידה".

רשת ברירת המחדל (Default Mode Network; DMN) לא התגלתה משום שהמוח נעשה לא־פעיל במנוחה. היא זוהתה מפני שקבוצת אזורים קוהרנטית הראתה לעיתים ירידה ממוצעת בפעילות במהלך מטלות חיצוניות תובעניות לעומת מצבים פחות מוגבלים. בין הצמתים הקנוניים: קליפת המוח הקדם־מצחית המדיאלית, החגורה האחורית והפרקונאוס, הג'ירוס הזוויתי והקורטקס הטמפורלי הצדי, בצד קשרים חשובים למערכות הפוקמפאליות (Raichle et al., 2001; Buckner et al., 2008).

“ברירת מחדל” מעולם לא הייתה שם נרדף למיותר. הרשת משתתפת בזיכרון אוטוביוגרפי, בדמיון עתידיים, בבניית מודלים חברתיים, באינטגרציה סמנטית, בהערכה עצמית ובקישור הרגע להקשר ארוך יותר. תהליכים אלה יכולים לסייע למשימה: תכנון מאמר, הבנת דמות, אומדן כוונותיו של אדם או זכירת הסיבה שמטרה חשובה — כולם עשויים לדרוש שיתוף פעולה בין DMN לבין מערכות בקרה. מטלות מסוימות מחלישות רכיבים מסוימים ברשת; אחרות מגייסות אותם.

מכאן נובע עיקרון מדעי ואנושי: מחשבה שנוצרת מבפנים איננה בהכרח כשל. השאלה היא התאמה להקשר — האם הפעילות הפנימית משרתת את המטרה, מתקיימת לצדה, או דוחקת את החישה והבקרה הנחוצות כרגע.

DMN היא מערכת הסתגלותית; ההפחתה בעת משימה תלויה ברכיב ובדרישה.

**פישוט שנדחה.** “ADHD הוא DMN פעילה מדי.” בספרות נמצאו גם קישוריות מוגברת וגם מופחתת בתוך DMN, שינויי מודולציה והבדלים קטנים בין רשתות, בכיוונים התלויים באזור, בגיל, במצב ובשיטה (Castellanos et al., 2008; Uddin et al., 2008; Gong et al., 2019; Sütçübaşı et al., 2020; Cortese et al., 2021; Norman et al., 2023; Shi et al., 2026).

## 58 תתי־מערכות ב־DMN: זיכרון, עצמי, הדמיה ותכנון

אין ללמד את DMN כסקלר יחיד  $D(t)$ . תתי־מערכת המדיאלית־אחורית, תתי־מערכת הטמפורלית־מדיאלית והרכיבים הדורסומדיאליים תורמים באופן שונה לבניית זיכרון, הדמיית הקשר, קוגניציה חברתית והערכה עצמית. ההשתתפות משתנה עם המשמעות ועם אופק הזמן של המטלה; גם החגורה האחורית והקורטקס הקדם־מצחי המדיאלי אינם חייבים לנוע יחד.

תיאור מצומצם אך מדויק יותר הוא וקטור:

$$\mathbf{d}(t) = (d_{pm}(t), d_{mtl}(t), d_{dm}(t), \dots),$$

איכות הביצוע אינה תלויה בהקטנת  $\|\mathbf{d}(t)\|$ , אלא בדפוס המתאים של קשרים בתוך DMN ובינה לבין רשתות אחרות. במטלת זיכרון פרוספקטיבי, רכיבים טמפורליים־מדיאליים יכולים לשמר כוונה לעתיד בעוד FPN מחזיקה את הכלל הנוכחי. במטלת הבחנה חושית, אותה בנייה פנימית עלולה להפריע אם היא מנתקת את העיבוד מן הקלט.

ייתכן שב־ADHD הקושי הוא בוויסות אילו רכיבים פנימיים נשארים מחוברים לבקרה ואילו מתנתקים מן הדרישה. הראיות תומכות בהבדלי תיאום מבוזרים יותר משהן תומכות בנגע סיבתי של תתי־מערכת מסוימת.

כאשר אדם עוזב משימה באופן ספונטני, האם התוכן הוא זיכרון אוטוביוגרפי, אסוציאציה סמנטית, תכנון, או דווקא “ריקון מחשבה”? דגימת חוויה מצביעה על הטרוגניות, אך ההדמיה עדיין אינה מזהה תוכן מחשבתי בדיוק מספק.

רשת הבקרה המצחית-קודקודית (Frontoparietal Control Network; FPN), הכוללת אזורים קדם-מצחיים צדיים ואזורים קודקודיים אחוריים, משתתפת במטלות רבות ומשנה את שותפיה לפי הכלל, המטרה והאיזודאות. Cole et al. (2013) תיארו אזורים כאלה כצמתים מרכזיים גמישים: חשיבותם נובעת לא רק מעוצמת פעילותם אלא מיכולתם להחליף דפוס קשרים.

FPN איננה "מערכת המאמץ". היא מייצגת ומעדכנת מיפויים: מהו יעד, איזה כלל תקף, איזו תגובה מותרת, איזה מאפיין יקבל משקל ומתי לשנות אסטרטגיה. אדם יכול להבין את הכלל אך לא לשמרו; לשמרו אך לא לתרגמו לפעולה; או ליישמו עד שאירוע בולט משנה את סדרי העדיפויות.

מטא-אנליזה של fMRI העבירה את התחום מסיפור של פגיעה מצחית-סטריאטלית אחת להבדלים מערכתיים מבוזרים (Cortese et al., 2012). מחקרים עכשוויים מצאו כיוונים מעורבים בפעילות הממוצעת, אך גם שינוי בארגון, ביציבות של ייצוגי בקרה ובהתארגנות מחדש ממנוחה למטלה. בילדים דווחה יציבות זמן-מרחב נמוכה יותר של דפוסים ב-FPN וברשת הבולטות, בקשר לתנודות ביצוע (Gao et al., 2025). מחקר נוסף הראה התארגנות שונה כאשר הדרישה השתנתה (Michael et al., 2025).

"ייצוגי בקרה שמורכבים או מתייצבים באופן פחות עקבי" הוא ניסוח זהיר יותר מ"קורטקס קדם-מצחי תת-פעיל".

**גבול.** שני המחקרים חתכים ותלויי-שיטה; הבדל קבוצתי ביציבות רב-משתנית אינו מסביר לבדו מדוע אדם מסוים החמיץ יעד מסוים.

## 60 **רשת הקשב הגבית: בחירת המידע שיידגם**

רשת הקשב הגבית (Dorsal Attention Network; DAN), הכוללת בדרך כלל את החרץ התוך-קודקודי, אזורים קודקודיים עליונים ושדות עיניים מצחיים, תומכת בבחירה מכוונת-מטרה של מקום ושל מאפיין (Corbetta & Shulman, 2002; Petersen & Posner, 2012). היא מכווננת את החישה לפי הרלוונטיות שהמטרה מגדירה, אך אינה זהה ל-FPN ואינה מספיקה לבדה לביצוע.

ב-ADHD דווח על שינוי בקישוריות בין DAN ל-DMN, לשדות העיניים, לקורטקס הראייתי ולמערכות בקרה; ממצאי הפעילות המקומית אינם אחידים. מגה-אנליזות בילדים ובמתבגרים מצאו בממוצע מתאם שלילי מעט חלש יותר בין DAN ל-DMN, ואילו מחקרי מטלה קטנים זיהו הבדלים ממוקדים ולא תמיד מצאו השפעה ב-VAN (Norman et al., 2023; Metin et al., 2024; Norman et al., 2025).

**ראיה מבוססת בעלת אפקט קטן.** בכמה מאגרים גדולים נמצא הבדל ממוצע קטן בהפרדות DMN-DAN. **מה לא הוכח.** הממצא אינו מאבחן אדם, אינו מסביר כל מעידת קשב ואינו מוכיח משחק סכום-אפס. מתאם שלילי תלוי בעיבוד, ושיתוף פעולה בין הרשתות עשוי להיות מועיל כאשר המטלה מחברת מודל פנימי לדגימה חיצונית.

## 61 **רשת הקשב הגחוונית והכוונה מחדש: הפרעה יכולה להציל או להסיט**

רשת הקשב הגחוונית (Ventral Attention Network; VAN) מתוארת לעיתים כמערכת ימנית-דומיננטית המגיבה לאירוע רלוונטי שמפר ציפייה ודורש הכוונה מחדש. לפי האטלס, חלקים מן הצומת הטמפורו-קודקודי, הקורטקס הקדם-מצחי התחתון, האינסולה הקדמית והאופרקולום משויכים ל-VAN, לרשת הבולטות או לרשת הצינגולו-אופרקולרית. אין למזג את השמות ללא הסבר.

הכוונה מחדש אינה בהכרח פתולוגית. אותה מערכת יכולה לחלץ אדם מהתמד יתר בבעיה הלא-נכונה, או להסיט אותו ממשימה עדינה אל הודעה בטלפון. ערכה תלוי בדיוק של ייחוס הבולטות: כמה משקל מקבל האירוע, כמה איזודאות הוא פותר והאם הוא משרת את המטרה.

במבוגרים עם ADHD נמצאו מתאם שלילי חלש יותר בין VAN/רשת הבולטות לבין DMN וקישוריות שמיעתית שונה; הפרדות טובה יותר בין VAN/בולטות לבין המערכת השמיעתית נקשרה לעמידות טובה יותר להסחה (Blomberg et al., 2022). מדגם קטן, חפיפה אטלסית ועוררות שלא נמדדה אינם מאפשרים מסקנה של "פגיעה ב-VAN".

אפשר להבין קטיעות-יתר כהכוונה מחדש שהסף שלה, או הייצוב שלאחריה, אינם מתאימים להקשר — לא רק כחוסר יכולת להתרכז.

רשת הבולטות (Salience Network; SN) ממורכזת לרוב באינסולה הקדמית ובחגורה הקדמית הגבית, לצד שותפים תת-קורטיקליים. היא משלבת מידע על חידוש, גוף, אי-ודאות, שגיאה, תגמול ומשמעות רגשית (Seeley et al., 2007; Menon & Uddin, 2010). Sridharan et al. (2008) מצאו שפעילות פרוטו-אינסולרית ימנית קדמה לשינויים בין מערכות ברירת מחדל ובקרה, והדבר הניע מודל של מעבר.

“מתג” הוא דימוי מועיל רק כל עוד אינו נהפך למנגנון מילולי. מתג חשמלי הוא בינארי ונשלט ממקום אחד; מעבר מוחי הוא מדורג, רועש, תלוי-הקשר ומבזר. האינסולה יכולה להיות צומת מרכזי בלי להיות הומוקולוס מנהל. ב-ADHD נמצאו שינויי קישוריות ממוקדי-בולטות, שונות גבוהה יותר, תפוסת מצבים שונה וקשרים לתסמינים או לתגובה לתרופות. Cai et al. (2018) הראו כי יחסים משתנים בזמן סביב רשת הבולטות נקשרו לאי-קשב יותר מממוצעים סטטיים. במחקר אקראי קטן, מנה יחידה של מתילפנידאט שינתה דינמיקה בין SN, FPN ו-DMN (Mizuno et al., 2022; Cai et al., 2023).

ראיות נגדיות חשובות: בכמה פרדיגמות תגובת המעבר באינסולה נשמרה; הגבולות בין SN, VAN ו-CON חופפים; והכיוון משתנה עם גיל ומטלה.

ייתכן ש-ADHD כולל בורות שונה בין תצורות מתחרות.

**מה לא הוכח.** אין עדות ל-“מתג מרכזי שבור”.

### 63 **הרשת הצינגולו-אופרקולרית: שימור מערך המשימה בזמן**

Dosenbach et al. (2007) הבחינו בין מערכת מצחית-קודקודית המתאימה בקרה במהירות לבין רשת צינגולו-אופרקולרית (cingulo-opercular network; CON) הקשורה לשימור יציב של מערך המשימה ולניטור ביצוע. ההבחנה משתנה בין אטלסים, אך הרעיון חיוני: התאמה גמישה ובקרה טונית מתמשכת הן דרישות שונות. לומד יכול לגייס את הכלל הנכון אחרי כל תזכורת ובכל זאת לא לשמרו לאורך זמן. מנגד, אדם יכול להחזיק מערך באופן קשיח ולא להשתנות כשהנסיבות דורשות. מחקרי קונקטום ומטלה מצביעים על מעורבות מבזרת של CON, בעוד הראיות הסיבתיות והספציפיות לטיפול מוגבלות (Mooney et al., 2024; Michael et al., 2025).

חלק משונות הביצוע עשוי להיווצר לא בעת הבנת הכלל, אלא בשימור הטוני, בניטור שגיאה או בחזרה למסלול אחרי שגיאה.

מה מנבא טוב יותר יציאה ספונטנית אצל אדם — דעיכת מערך, ניטור שגיאה, התאוששות לאחר שגיאה או קשר לעוררות? רוב המחקרים אינם מודדים את כולם ברזולוציה מספקת.

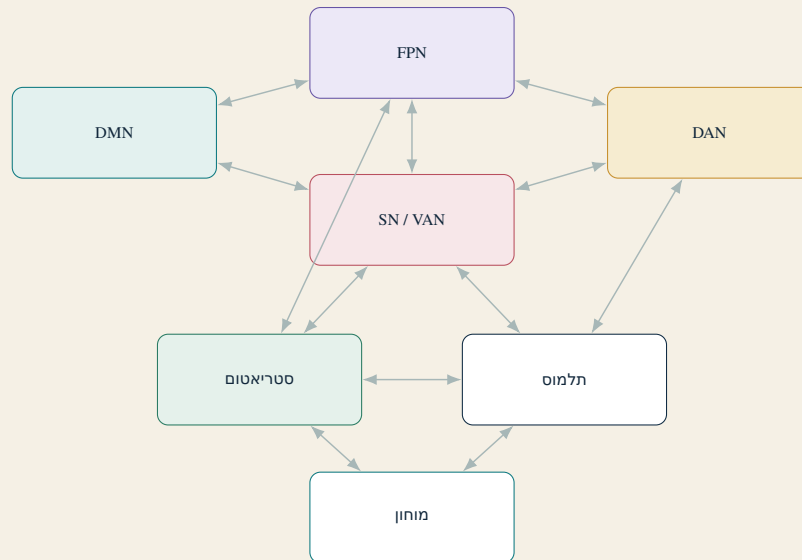
### 64 **רשתות תגמול ולולאות קורטיקו-סטריאטליות: ערך נכנס למשוואת הבקרה**

הארגון הקורטיקו-סטריאטלי הוא ברבים. לולאות גחוניות הכוללות את גרעין האקומבנס תורמות לציפייה לתגמול, לבולטות תמריצית ולכניסה מונעת למשימה. לולאות דרך הגרעין הזנבי והפוטמן תורמות לבחירת פעולה, הרגל, תזמון ומדיניות מוטורית. הטריטוריות הקדם-מצחיות, הלימביות והמוטוריות חופפות ומשפיעות זו על זו.

מטא-אנליזה מוקדמת מצאה בממוצע תגובה מופחתת בסטריאטום הגחוני בזמן ציפייה לתגמול, באפקט בינוני, אך לא בכל מחקר ולא בכל שלב של תגמול (Plichta & Scheres, 2014). גם בסטריאטום הגבי נמצאו הבדלים מבניים ותפקודיים קטנים ותלוי-גיל. מחקרי ילדים שלא טופלו תרופתית הרחיבו כבר ב-2009 את הדיון מעבר ל-DMN (Zang et al., 2009).

**אות קבוצתי הנתמך במטא-אנליזה.** הסינתזה המוקדמת תומכת בהבדל ממוצע בתגובה הסטריאטלית הגחוני לציפייה לתגמול; הספרות הקורטיקו-סטריאטלית הרחבה הטרוגנית לפי שלב התגמול, המטלה, הגיל, התחלואה הנלווית והתרופה.

**קפיצה שאינה נתמכת.** אין להסיק מכך תסמונת אחת של “חסר תגמול”, מנגנון מוכח למיקוד יתר או עדות שהקושי המוטיבציוני רצוני.



הקשתות מציגות תיאום אפשרי, לא חיווט קבוע או אפקט ADHD שנמדד.

## 65 שערם תלמו־קורטיקליים: גישה, דיוק ועוררות

התלמוס אינו תחנת ממסר אחידה. גרעינים שונים תורמים להעברת חישה, לתיאום קורטיקלי, לעוררות וללולאות חוזרות עם הקורטקס. ב־ADHD דווחו הבדלי קישוריות עם מערכות קשב, ראייה, ברירת מחדל ופרונטאופרקולריות, אך השחזור חלש יותר מאשר ברשתות קורטיקליות ובסטריאטום. דווחה גם קישוריות דינמית שונה בין האינסולה לתלמוס בילדים (Fateh et al., 2022).

תפקיד אפשרי הוא קביעת שער: אילו אותות יקבלו דיוק או הגבר שיאפשרו להם להשפיע על התצורה. תפקיד נוסף הוא תיאום בזמן. אלו פרשנויות מנגנוניות אפשריות, לא ממצאים סיבתיים ייחודיים ל־ADHD.

**ראיות מתהוות.** קישוריות תלמו־קורטיקלית מעורבת בכמה מדגמים.

**גבול.** קישוריות מכוונת או אנטרופיית העברה מתוך BOLD קצר אינן מוכיחות זרימה פיזיולוגית; מסקנה על גרעין מסוים דורשת רזולוציה מתאימה.

## 66 רשתות מוחוניות: תזמון, חיזוי ותיאום

המוחון משתתף ביותר מתנועה. הוא תומך בחיזוי זמן, למידה משגיאה, כיול תחושת־מוטורי ולולאות עם מערכות קדם־מצחיות וסטריאטליות. מטא־אנליזות מבניות ותפקודיות מערבות אזורים מוחניים ב־ADHD, אף שהמיקום אינו עקבי והאפקטים קטנים (Cortese et al., 2012).

המערכת חיונית לסיפור דינמי מפני שהתמדה במשימה דורשת חיזוי: מתי יופיע יעד, כמה זמן לעכב תגובה, כיצד תוצאת פעולה מעדכנת את הבאה וכיצד לשנות קצב. הבדל בתזמון מוחוני יכול לתרום לשונות התגובה בלי להיות "חסר קשב" ראשוני.

מעורבות המוחון נתמכת בספרות מבנית, תפקודית וקישורית.

אין עדיין בסיס לבחור בין תזמון מרווחים, תיקון שגיאה, קשר לעוררות ותיאום מוטורי כמנגנון המרכזי.

## 67 הכנת פעולה ומערכות מוטוריות

רוב ניסויי הקשב מסתיימים בתנועה: לחיצה, מניעה, דיבור או הסטת מבט. זמן התגובה הנמדד מערב קידוד, החלטה, הכנה וביצוע. אפשר להמחיש זאת כך:

$$RT_k = T_k^{\text{enc}} + T_k^{\text{dec}} + T_k^{\text{motor}} + \varepsilon_k.$$

בלי מדידות נוספות אין זו פירווקיות ניתנת לזיהוי. תפקידה למנוע טעות קטגוריאלית: זמן ארוך או משתנה אינו מגלה איזה רכיב סמוי השתנה.

חלק מן השונות המיוחסת ל"קשב" יכול להיווצר בתזמון הפעולה או בתרגום מדיניות לתגובה. **אזהרת שיטה.** פעלתנות יתר ותנועות זעירות מזהמות במיוחד מדדי קישוריות מוטורית. יש לדרוש עמידות לבקרת תנועה ולא לראות בהתאמה לתסמין אימות עצמי.

#### 68 רשתות חישה והגבר של מסיחים

קורטקס ראייתי ושמיעתי אינו מצלמה פסיבית. התגובה שלו תלויה בקשב, בציפייה, בעוררות ובמבנה הסטטיסטי של הסביבה. קישוריות חישה יכולה לנבא עמידות למסיח, אך הכיוון ב-ADHD מעורב; לעיתים קישוריות לא-טיפוסית קשורה דווקא לביצוע טוב יותר. קיצור של בקרת הגבר הוא:

$$y_i(t) = g_i(t)s_i(t) + \eta_i(t),$$

כאשר  $s_i$  הוא מידע חושי,  $g_i$  ההגבר תלוי-הקשר, ו- $\eta_i$  קלט שיורי. מסיח יכול לגבור מפני שההגבר שלו גבוה, מפני שהגבר היעד נמוך, או מפני שהבקרה לא שימרה את המשקל הנכון.

**ראיות מתהוות.** בכמה מחקרים היפרדות של רשתות חישה והקישור שלהן לבקרה נקשרו לביצוע (Blomberg et al., 2022; Michael et al., 2025).

**גבול.** שונות BOLD, אנטרופיה עצבית וחוסר עקביות התנהגותי אינם אותו "רעש מוחי".

#### 69 מערכות היפוקמפאליות ותלויות-זיכרון

התמדה היא גם בעיית זיכרון. המטרה צריכה לשרוד מחשבות מתחרות; לאחר קטיעה יש לשחזר את ההקשר; וכוונה עתידית צריכה לפעול ברמז הנכון. ההיפוקמפוס והאונה הטמפורלית המדיאלית משתפים פעולה עם DMN בבניית סצנה ועתיד, ועם מערכות בקרה בשליפה ובזיכרון פרוספקטיבי.

הראיות הרשתיות הספציפיות ל-ADHD מוגבלות יותר מאשר עבור FPN, DMN והסטריאטום. קשיי זיכרון פרוספקטיבי עשויים לתרום לשכחת כוונה ולכשל בחזרה למשימה, אך הקישור הישיר מדינמיקה היפוקמפאלית למעידה ספונטנית עדיין דל.

האם הכשל בחזרה נובע מעלות בנייה מחדש, עקבת מטרה חלשה, החלפת ההקשר בזמן ההפרעה, או רמז חסר בולטות? מנגנונים אלה דורשים התערבויות שונות.

#### 70 הגדרות הרשת משתנות עם אטלס, מטלה ושיטה

ממצא המכונה "בולטות" במאמר אחד עשוי להיקרא VAN או CON במאמר אחר. מחקר זרע שואל על אזור שנבחר מראש; ICA מאתר מקורות מרחביים; ניתוח גרפים תלוי בצמתים ובסף; פעילות מטלה וקישוריות במנוחה עונות על שאלות שונות. גם מתאם שלילי משתנה עם רגרסיה של האות הגלובלי.

Power et al. (2012) הראו שתנועות ראש קטנות יוצרות הטיות שיטתיות בקישוריות. הדבר חמור במיוחד ב-ADHD, משום שהתנועה קשורה לפנוטיפ. גם צנזור אגרסיבי עלול להטות את המדגם אם הוא מסלק את הצעירים או את בעלי התסמינים הבולטים יותר.

מטא-אנליזה רשומה מראש לא מצאה התכנסות מרחבית מובהקת ב-30 מחקרים ו-978 משתתפים (Cortese et al., 2021). מטא-אנליזה בילדים מ-2026 מצאה התכנסות בניתוחי זרע אך לא בשיטות אחרות (Shi et al., 2026). מגה-אנליזות ברמת המשתתף כן מגלות אפקטים מבוזרים זעירים (Norman et al., 2023, 2025).

משפחת הניתוח משנה את מפת ההבדלים.

**השלכה להרצאה.** יש לצייר אי-ודאות: קווים מלאים לאפקטים גסים ומשוחזרים, שדות מוצללים למיקום משתנה, ותווית בולטת "לא מבחן לאדם".

נניח שמטלה  $T$  דורשת תצורה  $C_T(t)$  על פני מערכות רבות. תפקוד סכמטי של ביצוע הוא:

$$P_T(t) = \mathcal{F}_T(\mathbf{a}(t), \mathbf{W}(t), \mathbf{z}(t), \mathbf{c}(t)),$$

כאשר  $\mathbf{a}$  היא פעילות אזורית,  $\mathbf{W}$  היא קישוריות,  $\mathbf{z}$  מצבים איטיים כגון עוררות ועייפות, ו- $\mathbf{c}$  הוא ההקשר. התת-סימון  $T$  מהותי: התצורה המועילה לחשבון אינה התצורה המועילה לתכנון אוטוביוגרפי. "הרשת החיובית למשימה" יכולה להישאר מונח היסטורי לנפחים שעולים בניגוד סטטיסטי, לא ישות אנטומית. FPN, DAN, VAN, SN, CON, חישה, תנועה, תגמול, תלמוס, מוחן וזיכרון תורמים תרומות שונות.

בבול הראיות

**משפט ליבה** משימה אינה רשת אחת שנלקת; היא קואליציה שנעשית מספקת למטרה מסוימת.

### רעיון חזותי 6B – תצורה במקום מאבק

ארבע תמונות של אותה מפה: תכנון אוטוביוגרפי, ערנות במטלה דלת-ערך, עיכוב תגובה מתוגמל וחזרה אחרי קטיעה. גודל הצומת מציין גיוס ועובי הקו קישוריות. DMN נשארת פעילה בתכנון, נחלשת באופן סלקטיבי בערנות וחוזרת בעת שחזור המטרה. בשורה השנייה יוצגו רק שינויי הסתברות קטנים הנתמכים בראיות – לא קריקטורה של "מוח תקין" מול "מוח ADHD".

### מטריצת הוראה 6C – לשמור על ההבחנה בין המערכות

| מערכת | פונקציה מרכזית להוראה | שלב אופייני                                | משפט בטוח ביחס ל-ADHD                                             | ביטחון       |
|-------|-----------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------|
|       | DMN                   | זיכרון, הדמיה, עצמי, משמעות                | התיאום והמודולציה שונים בחלק מן המדגמים; הכיוון הטרוגני           | בינוני       |
|       | FPN                   | ייצוג גמיש של כלל והתאמה                   | הגיוס ויציבות הייצוג עשויים להשתנות                               | בינוני       |
|       | DAN                   | ברירה חושית מכוונת-מטרה                    | הקשר ל-DMN שונה מעט בממוצע; ממצאים מקומיים מעורבים                | בינוני       |
|       | VAN                   | גילוי אירוע רלוונטי והכוונה מחדש           | ממצאי לכידה והיפרדות תלויי אטלס                                   | מוגבל-בינוני |
|       | SN                    | שקלול משמעות פנימית וחיצונית               | מעורבות דינמית נתמכת; אין "מתג שבור"                              | בינוני       |
|       | CON                   | מערך מתמשך וניטור                          | מעורבות מבוצרת; ספציפיות טיפולית דלה                              | בינוני       |
|       | סטריאטום גחוני        | ציפייה ובולטות תמריצית                     | התגובה בציפייה נמוכה בממוצע, לא תמיד                              | בינוני       |
|       | סטריאטום גבי תלמוס    | בחירת פעולה, הרגל ותזמון שער, ממסר ועוררות | הבדלים קטנים ותלויי-גיל ראיות קישוריות מתהוות; הסיביות אינה ידועה | בינוני מוגבל |
|       | מוחן                  | חיזוי זמן והתאמה משגיאה                    | המעורבות משוחזרת יותר מן המנגנון המדויק                           | בינוני       |
|       | מערכת מוטורית         | הכנה וביצוע                                | הבדלים קיימים אך רגישים מאוד לתנועה                               | בינוני       |
|       | מערכת חישה            | ייצוג מידע והגבר                           | הקישוריות יכולה לנבא עמידות למסיח; הכיוון תלוי-הקשר               | מוגבל-בינוני |
|       | זיכרון/היפוקמפוס      | הקשר וכוונה עתידית                         | רלוונטיות סבירה; ראיות דינמיות ישירות דלות                        | מוגבל        |

### קואליציה זמנית, לא מתג

שמות של רשתות רחבות הם נקודות ציון שימושיות, לא איברים אנטומיים חתומים. רשתות הבקרה, הקשב, הבולטות וברירת המחדל, המערכות הצינגולואפרקולריות, הלולאות הקורטיקו-סטריאטליות, התלמוס, המוחן, מערכות החישה והתנועה והמערכים ההיפוקמפליים תורמים פעולות שונות שהרכבן תלוי במשימה. קריאת פסקה, המתנה דרך דיחוי, זכירת כוונה עתידית ועצירת תנועה שכבר הוכנה הן כולן "משימות", אך הן דורשות קואליציות שונות.

רשת ברירת המחדל ממחישה מדוע השפה הבינארית נכשלת. קוגניציה פנימית יכולה להפריע למטלה חיצונית מונוטונית, אך סימולציה פנימית יכולה גם לשמר את המטרה, לבנות תוכנית, לשלוף ידע אוטוביוגרפי או לדמיין תוצאה עתידית. בקרה מוצלחת עשויה לדרוש קישור בררני בין רכיבים פנימיים למערכות בקרה, ולא דיכוי מרבי. בדומה לכך, הפעלה גבוהה יותר של רשת בקרה יכולה לבטא גיוס יעיל, מאמץ מפצה, קונפליקט שלא נפתר או משימה קשה יותר.

לכן ממצא רשתי צריך לציין צמתיים, קשתות, קנה זמן, שלב במשימה, קבוצת השוואה, עיבוד מוקדם, בקרת תנועה ומצב תרופתי. קישוריות תפקודית סטטית אינה השפעה מכוונת, וגבול באטלס אינו קיר ביולוגי. השאלה החזקה יותר היא תצורתית: איזה דפוס מבוזר תומך כעת בביצוע מספק, כיצד הורכב, כמה זמן הוא נשאר בר־קיימא ומה גורם לארגונו מחדש.

### **אותה רשת יכולה לסייע או להפריע בהתאם לתצורה**

שמות של רשתות מתארים דפוסים חוזרים של השתנות משותפת, לא סוכנים בעלי כוונה יחידה. רשת ברירת המחדל אינה יצרנית פתולוגיה; רשת הבקרה המצחית-קודקודית אינה מנהל מרכזי היושב מעל שאר המוח; רשת הבולטות אינה מתג מילולי; ורשת הקשב הגבית אינה שם נרדף לכל משימה חיצונית. כל תווית כוללת צמתיים, חלוקות ויחסים תלויי זמן, ותרומתה משתנה עם הדרישה הקוגניטיבית.

ניקח תכנון לעתיד. זכירת מטרה עתידית יכולה לדרוש סימולציה פנימית וזיכרון אוטוביוגרפי הקשורים לרכיבי רשת ברירת המחדל, ייצוג בקרה של מערכות מצחיות-קודקודיות, הענקת בולטות לרמז, שליפה היפוקמפית והערכת תוצאה דחוייה בלולאות קורטיקו-סטריאטיות. דיכוי של כל פעילות פנימית יפגע בפעולה. התצורה המועילה היא שיתוף פעולה בררני: התוכן הפנימי נשאר מחובר למטרה הנוכחית בעוד זרמים מתחרים מרוסנים. מטלת ביצוע מתמשך דורשת קואליציה אחרת. מערכות חישה מייצגות את הזרם, קשב גבי תומך בברירה, מערכות צינגולו-אופרקולריות מסייעות בשמירת מערך ובניטור שגיאה, מעגלים מוטוריים מכינים ומעכבים תגובה, התלמוס מווסת מעבר מידע והמוחון תורם תזמון וחיזוי. פעילות ברירת המחדל עשויה לעלות סביב מעידה קשבית, אך התזמון קובע: פעילות לפני שגיאה, אחריה ובזמן שאלת דיווח אינן אותו אירוע.

גם המונח אנטי-קורלציה דורש זהירות. עוצמתו תלויה בעיבוד מוקדם, בטיפול באות הגלובלי, בתכנון המשימה, בפרצלציה ובצמתיים שנכללו בממוצע. ירידה באנטי-קורלציה יכולה לבטא פחות הפרדה, יותר שיתוף פעולה, השפעת עוררות משותפת, תנועת ראש או שינוי ברכיב יחיד. בלי מדדים מתכנסים, הבדל קבוצתי אינו בוחר בין ההסברים.

לכן ההסבר החזק ל-ADHD הוא תצורתי ומותנה. הוא שואל איזו קואליציה מורכבת למשימה, אם הגיוס מופיע בזמן הנכון, אם הדפוס מנבא ביצוע תקף ועד כמה הוא שורד הפרעה. ממוצע הפעלה הוא חלק מן התשובה, אך כיוון ההפעלה לבדו אינו קובע אם אזור יעיל, מפצה, מצוי בקונפליקט, עייף או פשוט מגיב לתנאי קשה יותר.

כך משתנה גם פירוש של דימות בעקבות טיפול. אם תרופה מקרבת קשר אחד לממוצע של קבוצת השוואה, זוהי התכנסות תיאורית; אין זו הוכחה שהרשת תוקנה או שהשינוי תיווך תועלת. מנגנון אמין דורש מעורבות יעד, קדימות בזמן, מידע על מינון או חשיפה, קשר להתנהגות ושחזור. שפת הרשתות צריכה לחדד את הרף הסיבתי, לא לעקוף אותו.

### **השלב בזמן חשוב יותר מניגוד רשתי יחיד**

רמז, תצורה מוקדמת, ביצוע יציב, זיהוי מעידה, תיקון שגיאה ושחרור הם שלבים שונים. ממוצע שלהם יכול למחוק אפקט או להפוך את כיוונו. פעילות רשת הבולטות יכולה להיות מועילה כאשר רמז משימה צריך לקבל גישה, מפריעה כאשר גירוי לא רלוונטי לוכד את המערכת ותגובתית כאשר היא מופיעה אחרי שגיאה. האנטומיה נשארת; התפקיד החישובי משתנה.

אותה משמעת חלה על רשת ברירת המחדל ורשתות הבקרה. קישור התומך בתכנון עתידי לפני כניסה יכול להפריע אם תוכן אוטוביוגרפי לא רלוונטי משתלט בזמן ביצוע. גיוס מצחי-קודקודי עשוי לנבא תיקון מוצלח לאחר מעידה גם כאשר ממוצע המקטע אינו שונה בין קבוצות. לכן ניתוח צמוד-אירוע ומותנה-מצב חיוני לסיפור של תיאום.

### **תצורת משימה היא קואליציה ולא מתג**

ברירה חושית, בקרה, בולטות, זיכרון, פעולה, ערך וניטור משתתפים במשקלים המשתנים לאורך המשימה. פעילות רשת ברירת המחדל יכולה להפריע בעת מעידה לא רצויה ולתרום בעת תכנון או סימולציה. השאלה היא אם התיאום מתאים לרגע.

## מפעילות פנימית לבקרה מכוונת-מטרה

הבעיה המרכזית היא הרכבה מתוזמנת של תצורה מתאימה, ייצובה ושחרורה—לא ניצחון של רשת אחת על אחרת.

כניסה למשימה היא מעבר, לא פקודה בינארית. המוח צריך לשמר די מן המודל הפנימי כדי לדעת מהי המטרה, לתת משקל למידע הנכנס, לגייס כלל, להכין מדיניות פעולה ולהגן עליה מפני הפרעות שאינן רלוונטיות. גם היציאה מן המשימה היא מעבר; הסיבות לה אינן פשוט היפוכה של הכניסה. לכן יש לשאול בנפרד מה מעלה את ההסתברות למעבר מוצלח ממנוחה למשימה, למסלול יציב בתוך המשימה, ליציאה בלתי רצויה ולכניסה מחדש.

## 72 מנוחה היא פעילות קוגניטיבית

ב-fMRI במנוחה אדם שוכב בעיניים פקוחות או עצומות, אך אינו ריק ממחשבה. הוא מזכר, מתכנן, דואג, מדמיין, חש את גופו, נעשה ישנוני ומגיב לרעש הסורק. יתרונה של מדידת מנוחה הוא שאין דרישת ביצוע והיא ניתנת לאיסוף בין אתרים; סכנתה היא הצגתה כדגימה ישירה של קשב. נסמן נתוני מנוחה ב- $X_R$  ונתוני מטלה ב- $X_T$ . בדרך כלל:

$$p(X_T | \text{ADHD}) \neq p(X_R | \text{ADHD}),$$

ואין הצדקה להניח שניגוד אבחנתי במנוחה מנבא את הניגוד תחת דרישה. המיפוי משתנה עם גיל, עוררות, היסטוריית תרופות וסוג המטלה.

מחקרי מנוחה מגלים הבדלים קטנים ומבוזרים, אך אינם תחליף למדידת מצב משימה (Gong et al., 2019; Michael et al., 2025; Norman et al., 2023; Cortese et al., 2021; Sütçübaşı et al., 2020). **ראיה נגד סיפור סטטי.** בילדים נמצא שארגון הרשת השתנה עם הדרישה; השפעה שמופיעה במעורבות אינה חייבת להופיע במנוחה (Michael et al., 2025).

## 73 השערת ההפרעה ההיסטורית של רשת ברירת המחדל

(Sonuga-Barke and Castellanos, 2007) הציעו שהחלשה בלתי מספקת של פעילות ברירת מחדל ספונטנית יכולה לחדור מדי פעם לעיבוד המשימה וכך לייצר תנודתיות מחזורית בביצוע. חשיבות ההשערה הייתה בהעברת מוקד הדיון מן החסר הממוצע אל התנודה. מחקרים מוקדמים דיווחו על קישוריות שונה בין החגורה לפרקונאוס, על הומוגניות מופחתת בתוך DMN ועל החלשה לא מספקת בעת משימה בקשר להסחה (Castellanos et al., 2008; Uddin et al., 2008; Fassbender et al., 2009). גם פעילות אלקטרופיזיולוגית בתדר נמוך מאוד נקשרה לביצוע (Broyd et al., 2010).

יש לשמר את התרומה ההיסטורית אך לעדכן את המודל. הוא קדם לבקרת תנועה מודרנית, למדגמים רבי-אתריים גדולים, לקישוריות דינמית ולחלוקות רשת בשלות. "חדירה" היא השערה על תזמון ועל דחיקת תפקוד; היא אינה ראיה ש-DMN פתולוגית מעצם טבעה.

**תרומה מבוססת.** המודל הפך את התנודה מרעש ניסויי למושא הסבר.

**סייג עדכני.** הראיות החדשות מצביעות על הבדלים קטנים, מבוזרים ותלויי-מצב ושיטה — לא על נגע DMN יחיד (Cortese et al., 2021; Norman et al., 2023, 2025; Shi et al., 2026).

## 74 החלשת DMN בעת משימה

במטלות חיצוניות רבות פעילות ממוצעת בחלקים של DMN יורדת ביחס לקו בסיס. בכמה מחקרי ADHD קטנים דווחה ירידה חלשה יותר, ו-Fassbender et al. (2009) קשרו הפחתה קדם-מצחית-מדיאלית חלשה להסחה. במבוגרים נמצאה שונות DMN גבוהה יותר והחלשה מתמשכת פחות; מתילפנידאט שינה קישוריות מסוימת אך לא את ממצא השונות המרכזי (Mowinckel et al., 2017).

המודלציה תלויה בדרישה. בתנאי תמריץ נמוך נמצא הבדל שנעלם תחת תמריץ או מתילפנידאט (Liddle et al., 2011). מחקר אחר מצא תלות בצורת U בקצב האירועים, ולא חסר קבוע (Metin et al., 2015). המחקרים קטנים, אך ההיגיון חשוב: אם ההבדל משתנה בתוך אותו אדם עם ההקשר, אין להסבירו רק כאי-יכולת קבועה.

נגדיר מודלציה תלויה-מטלה וזמן:

$$M_D(t; T) = D(t | T) - D(t | B),$$

כאשר  $B$  הוא קו בסיס שהוגדר במפורש. שינוי קו הבסיס משנה את משמעות  $M_D$ .

בתנאים דלי-מעורבות יכולה להופיע מודולציית DMN חלשה או לא יציבה, והיא עשויה להשתנות עם תמריץ או תרופה.

**מה לא הוכח.** כשל אוניברסלי בדיכו DMN.

#### 75 מדוע דיכוי מרבי של DMN אינו תמיד רצוי

אין לראות בדיכו ציון שככל שהוא גבוה יותר כך המוח "בריא" יותר. קריאה להבנה דורשת אינטגרציה סמנטית ולעיתים אוטוביוגרפית; תכנון דורש יצירת עתידים; זיכרון פרוספקטיבי דורש ייצוג של כוונה; והבנה חברתית דורשת מודל של אדם שאינו נוכח בקלט החושי.

נניח שאיכות המטלה היא  $q_T$  והשתתפות DMN היא  $d$ . במטלות מסוימות  $\partial q_T / \partial d < 0$  בטווח הרלוונטי, באחרות  $\partial q_T / \partial d > 0$ , ולעיתים היחס אינו לינארי: מעט מבנה פנימי מסייע, אך מעבר לסף הוא מתחרה בדגימה החיצונית.

**ראיות מבוססות מן הקוגניציה הכללית.** DMN תומכת בזיכרון, הדמיה, עצמי ומשמעות (Buckner et al., 2008).

**תיקון מושגי.** במקום "DMN צריכה להיכבות", יש לומר: "רכיבי DMN צריכים להתחבר או להיחלש בהתאם לחישוב הנדרש".

#### 76 מעבר ממנוחה למשימה ומעבר ממשימה למנוחה אינם אותו תהליך

נבחין בארבע הסתברויות כיווניות:

$$\begin{aligned} p_{\text{enter}} &= \Pr(S_{t+1} = T \mid S_t = R, c_t), \\ p_{\text{stay}} &= \Pr(S_{t+1} = T \mid S_t = T, c_t), \\ p_{\text{exit}} &= \Pr(S_{t+1} \neq T \mid S_t = T, c_t), \\ p_{\text{return}} &= \Pr(S_{t+1} = T \mid S_t \neq T, \text{goal retained}, c_t). \end{aligned}$$

הסימון אינו קובע כיצד להעריך מצב. הוא מראה שהתחלה, התמדה, קטיעה וחזרה אינם פרמטר אחד. אדם יכול להיכנס מהר ולצאת לעיתים קרובות; להיכנס לאט ולהישאר; להתמיד במשימה מעניינת אך להתקשות להשתחרר ממנה; או למעוד תכופות ובכל זאת לחזור מהר.

הטרוגניות ב-ADHD נעשית מובנת יותר כאשר הכיוונים נמדדים בנפרד.

איזה כיוון משתנה אצל איזה אדם, גיל, מופע קליני והקשר? רוב המחקרים ממוצעים על פני בלוק ואינם יכולים לענות.

#### רעיון חזותי 7A – ארבע נקודות חנק כיווניות

תרשים מצב כולל מנוחה/פעילות פנימית, מוכנות למשימה, מצב משימה יציב ומצב מוסח. ארבעת החצים נושאים את ההסתברויות לעיל. ליד כל חץ: בולטות רמז, זיכרון מטרה, תגמול, עייפות, רגש, תרופה ופיגומים נלמדים. כיתוב: "אותו ציון תסמינים יכול להיווצר מפרופילי מעבר שונים".

כניסה למשימה אינה רק עלייה בפעילות מצחית. יש לייצג מודל משימה: כלל גירוי-תגובה, גבול החלטה, מטרה וחריגים. השאלה הרב-משתנית היא האם הדפוס שמבדיל כלל אחד מאחרים מספיק מובחן ויציב. אם  $\mathbf{r}_k(t)$  הוא ייצוג אוכלוסייה של כלל  $k$ , מדד יציבות אפשרי הוא:

$$\rho_k(t, t + \Delta) = \text{corr}(\mathbf{r}_k(t), \mathbf{r}_k(t + \Delta)).$$

ערך נמוך יכול לנבוע מקידוד רועש, מעבר מצב, שינוי אסטרטגיה או תנועה; אין לפרשו אוטומטית כחוסר אמינות עצבית. בילדים עם ADHD נמצאה יציבות מרחבית וזמנית נמוכה יותר של דפוסי בקרה, בקשר לתנודתיות ביצוע (Gao et al., 2025), וכן התארגנות מחדש שונה עם העלאת הדרישה (Michael et al., 2025).

**ראיות ישירות מתהוות.** ייצוגי בקרה וארגון רשת יכולים להיות פחות יציבים בחלק ממדגמי הילדים. **גבול.** מתאם חתכי אינו מוכיח שהאי-יציבות גורמת לתסמיני גיל, קושי והיסטוריית תרופות יכולים למתן את היחס.

## 78 גיוס DAN וברירה חושית

DAN מטה את החישה לעבר המיקום או התכונה הרלוונטיים. ייצוג הבקרה צריך להגדיר מה לבחור, והמידע החושי צריך לעדכן את הייצוג. זו לולאה חוזרת, לא שרשרת פקודות חד-כיוונית. מעידה התנהגותית יכולה לנבוע לפחות משלוש תצורות: ייצוג המטרה נחלש אף שהברירה החושית תקינה; המטרה נשמרה אך מסיח קיבל הגבר; או שהברירה וההחלטה היו תקינות אך המדיניות המוטורית כשלה. בניתוח של 5,719 ילדים, האטה ברמת הניסוי לוותה בגיוס SN/VAN ומערכות ניהוליות ובהפחתת DMN, והתחרות בין הרשתות הייתה חלשה יותר ב-ADHD (Tamm et al., 2025). אין זה אומר שלכל ניסיון איטי חתימה זהה, אך הוא מדגים כמה מידע אובד בממוצע בלוק.

ברירה מכוונת-מטרה תלויה בתיאום בין DAN, בקרה, בולטות, חישה ו-DMN; הסבר של DAN לבדה אינו מספיק.

## 79 בורות של רשת הבולטות ושל CON

כדי להיכנס למשימה, הרמז צריך לקבל משמעות מספקת לשינוי התצורה. בזמן התמדה, CON מסייעת לשמר מערך ולנטר שגיאה. בעת הפרעה, מערכות הבולטות והכוונה מחדש מעריכות אם האירוע המתחרה מצדיק הסתה. אותה מערכת יכולה לאפשר כניסה, לערער התמדה ולאפשר יציאה מסתגלת. אפשר להמחיש סף הכוונה מחדש בעזרת ערך שמירת המטרה  $V_g(t)$ , ערך האירוע החדש  $V_n(t)$  וסף  $\theta(t)$ :

$$\text{reorient if } V_n(t) - V_g(t) > \theta(t),$$

אין זו משוואת נירון מילולית. היא מפרידה בין הערכת ערך, קביעת סף וייצוב לאחר מעבר. Cai et al. (2018) מצאו בילדים יחסים דינמיים שונים סביב SN וקשר חזק יותר לאי-קשב מאשר במדד סטטי. עם זאת, תגובת אינסולה שמורה בחלק מן המטלות מתנגדת לסיפור "מתג שבור".

**סינתזה של Flow Hijacked.** בורות בולטות עשויה לעצב את הסתברות המעבר בלי להיות בקר יחיד שניזוק.

תגמול יכול לשנות כניסה, מרץ, התמדה, למידה ושחרור. "האם כדאי להמשיך" הוא חישוב מבוזר, לא פסק דין מוסרי מודע. תגובת הסטריאטום הגחוני לציפייה לתגמול נמוכה בממוצע ב-ADHD, אך תוצאת התגמול, החמצתו והקשר המטלה יכולים להראות דפוסים אחרים (Plichta & Scheres, 2014). תמריץ יכול לצמצם הבדלים התנהגותיים ובמודולציית DMN (Liddle et al., 2011). בלמידת חיזוק, שגיאת חיזוי תגמול מתוארת לעיתים:

$$\delta_t = r_t + \gamma V(s_{t+1}) - V(s_t),$$

אך ADHD אינו "שגיאת  $\delta_t$ ". ציפייה, היוון, מרץ, עלות מאמץ ובולטות הם תהליכים נפרדים. רמז מידי ובעל ערך יכול לייצב מצב שמטרה רחוקה אינה מייצבת; הודעה מפתיעה יכולה להתחרות ביעד חשוב אך דחוי. **אפקט הקשר מבוסס.** תמריץ משנה ביצוע וחלק מן המדדים העצביים. **גבול.** שיפור תחת תמריץ אינו הוכחה שהאדם יכול להפיק תמיד אותו ביצוע "אם רק ירצה". מכונה תלוית-הקשר עדיין היא מכונה.

## 81 מה קורה מיד לפני מעידת קשב

השוואת בלוקים שואלת מי שונה בממוצע; ניתוח קדם-מעידה שואל מה השתנה לפני כשל מסוים. בין המועמדים: מוכנות חושית נמוכה, שינויי אלפא ותטא, תנודת עוררות, גל איטי דמוי-שינה, היחלשות ייצוג בקרה או שינוי בקישוריות בין רשתות.

בדגימת חוויה עם EEG נמצאו במבוגרים עם ADHD מודולציית אלפא חלשה יותר ועקביות פאזה נמוכה יותר בזמן דרישה ונדידת מחשבות (Bozhilova et al., 2022). במתבגרים נמצאה שונות קדם-גירוי גבוהה יותר עם תסמינים, אך היא לא הסבירה את שונות זמן התגובה (Einziger et al., 2023). במבוגרים דווחו יותר גלים איטיים מקומיים בערות, בקשר לטעויות, האטה, שונות, נדידת מחשבות, ריקון מחשבה וישנוניות (Pinggal et al., 2026). Horáková et al. (2026) מצאו פגיעה במדדי חישא ו-P3b בשתי הקבוצות בעת נדידה, ולצדה הפרעה נוספת לניטור ביצוע ב-ADHD.

**ראיות מתהוות.** אפשר למדוד מבשרים פיזיולוגיים שונים לפני מעידה.

**גבול.** המדגמים לרוב קטנים, תיווך אינו סיבתי, ואין מבשר יחיד שהוא סמן תקף ל-ADHD.

**רעיון חזותי 7B – אנסמבל קדם-מעידה, לא עקבה קבוצתית**

ארבע מסילות מסונכרונות: עוררות/גל איטי מקומי, מוכנות חושית, קישוריות בולטות-בקרה, תגובה. כמה מסלולים חלופיים מתכנסים להשמטה. מקטע אמפירי מסומן בקו מלא; חץ סיבתי משוער בקו מקווקו. אין לצייר גל אחד בתור "מעידת ADHD".

## 82 מה מנבא מעורבות מוצלחת

מעורבות מוצלחת אינה רק היעדר כשל. אפשר לנבאה בקני זמן שונים: שינה בסיסית, עוררות רגעית, ערך, בהירות הרמז, ייצוג המטרה, ארגון הרשת ושכיחות מצב חבוי התומך במשימה.

תפוסה גבוהה יותר של מצב חבוי מיטבי נקשרה לפחות שונות ולצבירת ראיות מהירה יותר (Cai et al., 2021). בניסוי מתילפנידאט אקראי, דינמיקת הבסיס ניבאה שיפור אישי, והתרופה שינתה יחסים בין SN, FPN ו-DMN לעבר דפוס קבוצת הביקורת (Mizuno et al., 2022; Cai et al., 2023). עומס קוגניטיבי ועומס תפיסתי הראו השפעות מנוגדות על יעילות הרשת ועל שונות התנהגותית (Fisher et al., 2023).

תצורה מיטבית תלויה בדרישה. יותר אינטגרציה או יותר הפרדות אינם תמיד טובים יותר.

האם מודל אישי הנלמד לאורך ימים ינבא מעורבות בין מטלות טוב יותר ממודל קבוצתי? דרושות מדידות צפופות ואימות חוץ-מדגמי.

יציאה יכולה להיגרם מלכידה פנימית, לכידה חיצונית, עייפות, שגיאה, אי־ודאות, רגש או ירידת ערך צפוי. מסלולים שונים יכולים להוביל לאותה השמטה. דגימת חוויה מראה יותר מחשבה חופשית או ספונטנית ב־ADHD, אך התוכן והמודעות משתנים (Bozhilova et al., 2018; Alperin et al., 2021; Bozhilova et al., 2022). זמן היציאה הראשון מקבוצה תומכת־משימה  $\mathcal{T}$  הוא:

$$\tau_{\text{exit}} = \inf\{t > t_0 : X(t) \notin \mathcal{T}\}.$$

וקצב הסיכון הרגעי:

$$\lambda_{\text{exit}}(t | \mathcal{H}_t) = \lim_{\Delta t \downarrow 0} \frac{\Pr(t \leq \tau_{\text{exit}} < t + \Delta t | \tau_{\text{exit}} \geq t, \mathcal{H}_t)}{\Delta t}$$

ההיסטוריה  $\mathcal{H}_t$  יכולה לכלול תגמול, שגיאה, ישונויות ואירועים רגשיים. זו **הצעת מדידה**, לא סמן מבוסס. **סינתזה של Flow Hijacked**. במקום לשאול אם הקשב "חסר", יש לאמוד מתי התצורה נעשית פגיעה ואיזו הפרעה מעלה את סיכון היציאה.

#### 84 תיאום מחליף את דימוי ההדלקה והכיבוי

הראיות אינן תומכות במשפט "רשת המשימה נדלקת ו־DMN נכבית". רצף מדויק יותר הוא: רמז פנימי או חיצוני מקבל בולטות; מערכות בקרה מייצגות מטרה וכלל; DAN והחישה נותנות משקל למידע; CON משמרת מערך ומנטרת ביצוע; מערכות סטריאטליות ונירומודולטוריות מעצבות ערך, מרץ והגבר; מערכות זיכרון, תלמוס, מוחון ותנועה שומרות הקשר, מתזמנות ומבצעות; והתצורה מתוקנת ללא הרף. הבדל הקשור ל־ADHD יכול להופיע בכל מעבר או צימוד. הוא הסתברותי, הטרוגני, התפתחותי ותלוי־הקשר.

בבול הראיות

**משפט ליבה** השאלה המדעית היא אם אפשר להרכיב, לייצב, לעדכן ולשחרר את התצורה הנכונה בזמן הנכון.

#### מטריצת הוראה 7C – בעיות בקרה כיווניות

| מבחן חזק                         | מערפל שכיח               | פעולה רשתית אפשרית               | תוצאה נצפית                     | בעיית בקרה       |
|----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------|
| מניפולציה תוך־אישית של רמז וערך  | הוראה עמומה, חרדה        | בולטות רמז וייצוג כלל            | חביון עד הפעולה הראשונה         | כניסה            |
| פענוח ניסוי־אחר־ניסוי עם התנהגות | מטלה קלה או קשה מדי      | ייצוג בקרה, משקל חישה ומערך טוני | רצף מדויק לאורך זמן             | ייצוב            |
| מדידה רב־אופנית לפני מעידה       | כשל חישה או תנועה        | ירידת עוררות, לכידה או התנתקות   | מעידה, דיווח מחוץ למשימה, השמטה | יציאה בלתי רצויה |
| קטיעה ניסויית מתוקנת             | מורכבות הקטיעה           | שחזור הקשר והפעלת זיכרון מטרה    | זמן התאוששות לאחר קטיעה         | כניסה מחדש       |
| מטלת מעבר מתוגמלת                | התמזד יתר הנתפסת כחריצות | זיהוי בולטות ועדכון מדיניות      | עזיבה עם שינוי מטרה             | שחרור מסתגל      |

השורות הן השערות נפרדות. ציון תסמינים יחיד אינו מגלה איזו מהן יצרה את הפגיעה.

#### למעבר אל המשימה יש שלבים

מעבר לבקרה מכוונת מטרה אינו מתרחש ברגע אחד. תחילה יש לזהות רמז ולייחס לו רלוונטיות מספקת. לאחר מכן יש להפסיק או להשעות את הפעילות הנוכחית, לשלוף מודל של המשימה, להגדיר עדיפויות חושיות וזיכרונות, להעמיד מדיניות פעולה זמינה ולנטר את הביצוע הראשוני עד שהתצורה החדשה מתייצבת. כשל בכל שלב יכול להיראות מבחון כ"אי־התחלה".

הפירוק מסביר מדוע דחיפות או חידוש יכולים לשנות ביצוע. מועד קרוב יכול להעלות בולטות ומחיר צפוי, לקצר את זמן הכניסה בלי לשפר תכנון ובלי למנוע תשישות אחר כך. מבנה חיצוני יכול להקל על שליפת מודל המשימה. משוב מידי יכול לייצב את הצעדים הראשונים. אף תצפית כזו אינה מוכיחה שהקושי המקורי נבחר; היא מזהה משתנים המשנים הסתברות מעבר.

אותה לוגיקה חלה לאחר מעידה קשבית. זיהוי העזיבה שונה משחזור הפעולה, איתור הצעד הבא ועיכוב הזרם המתחרה. ניסוי שימושי צריך לתזמן במדויק רמזים, הפרעות, שגיאות, דיווחי מודעות והתאוששות התנהגותית, כדי להבחין בין הפעילות שלפני המעבר לזו שאחריה. ניגוד ממוצע בין מנוחה למשימה לאורך מקטעים ארוכים אינו מסוגל לפתור את הרצף לבדו.

## המוח לאורך הזמן: שונות, מצבים ומטא־יציבות

ממוצעים מסתירים תפוסת מצבים, זמני שהייה, מעברים ותנודות המתרחשים מרגע לרגע.

ממוצע יכול להסתיר את התופעה שאותה מבקשים להסביר. לשני אנשים ייתכן זמן תגובה ממוצע זהה, אך אחד יפעל בעקביות והשני ינוע בין מקטעים מהירים ומדויקים לבין מעידות ארוכות. לשני מוחות יכולה להיות קישוריות ממוצעת זהה לאורך הסריקה, אך הם יכולים לשהות בתצורות שונות, למשכי זמן שונים ובסדר מעבר אחר. גישה דינמית שואלת לא רק היכן הפעילות שונה, אלא מתי מופיעה תצורה, כמה זמן היא נשמרת, מה מקדים את היציאה ממנה וכמה בקלות אפשר לחזור אליה.

ההבטחה המדעית של דינמיקה ממשית; כך גם הסיכון לקשט נתונים סטטיים במילים דינמיות. מצב שנמצא באשכול אינו בהכרח מושך ביולוגי. מתאם בחלון אינו תקשורת עצבית. יש להגדיר מטא-יציבות באופן אופרטיבי, ואין להשתמש במדדי שונות שונים כמילים נרדפות.

#### 85 מדוע ממוצעים מסתירים את התופעה

עבור סדרת ניסויים  $y_1, \dots, y_N$ , הממוצע הוא:

$$\bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N y_k$$

הוא מוחק את הסדר. הסדרות (1, 1, 1, 9, 9, 9) ו-(1, 9, 1, 9, 1, 9) חולקות ממוצע ושונות, אך הארגון בזמן שונה: הראשונה מתאימה למעבר מצב, השנייה לחילוף מהיר. כדי להבחין ביניהן דרושים מתאם עצמי, אורכי רצף, ספקטרום והסתברויות מעבר מותנות.

הדבר אינו תרגיל מתמטי. ADHD מאופיין גם בחוסר עקביות בזמן ובהקשר. מפת הפעלה ממוצעת יכולה להחמיץ יציאות קצרות אך מכריעות; ציון תסמינים יכול למזג התחלה איטית, קטיעות תכופות ומיקוד יתר ממושך.

שונות תוך-אישית בהתנהגות גבוהה בממוצע ב-ADHD. מחקר דינמי מזהה השפעות מצב וניסוי שאובדות בממוצע (Cai et al., 2018, 2021; Shappell et al., 2021; Yin et al., 2022; Gao et al., 2025; Tamm et al., 2025). גבול. מדד דינמי אינו אמין או קליני יותר מעצם היותו דינמי. ריבוי חופש אנליטי יכול ליצור ריבוי דפוסים.

#### 86 שונות תוך-אישית בזמן התגובה

שונות בזמן התגובה היא אחד הממצאים הקוגניטיביים החוזרים ב-ADHD, אך אינה מנגנון יחיד. סטיית תקן ומקדם השתנות מתארים פיזור; מודל אקס-גאוזי מנסה להבחין בין גוף ההתפלגות לבין זנב ארוך; מודל דיפוזיה מפריד בין צבירת ראיות, גבול החלטה וזמן שאינו החלטה. כל אחד בודק שאלה אחרת. במודל אקס-גאוזי:

$$RT \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2) + \text{Exp}(\tau),$$

ו- $\tau$  מתאר את הזנב האקספוננציאלי. ערך גבוה יכול להתאים למעידות מזדמנות, אך אינו מזהה את סיבת העצבית. ניסיון איטי יכול לנבוע מעוררות נמוכה, מחשבה פנימית, גבול החלטה זהיר, עיכוב מוטורי, איזודאות או בדיקה אסטרטגית.

Tamm et al. (2025) הראו במדגם של 5,719 ילדים כי האטה בניסוי קשורה למעבר מתואם בין SN/VAN, מערכות ניהוליות ו-DMN. לעומת זאת, Einziger et al. (2023) מצאו ששונות EEG לפני הגירוי לא הסבירה שונות בזמן התגובה.

שונות התגובה שונה ברמה הקבוצתית.

**היסק שנדחה.** אין זה מד ישיר ל"רעש עצבי" או חתימה אבחנתית.

שונות משרעת BOLD מתארת את פיזור האות ההמודינמי בזמן. היא מושפעת מפעילות עצבית, כלי דם, נשימה, לב, תנועה, עיבוד ותחום התדר. שונות גבוהה יכולה להעיד על טווח דינמי גמיש בהקשר אחד ועל אי-יציבות באחר; שונות נמוכה יכולה לשקף קשיחות או תגובתיות חלשה. אם  $B_i(t)$  הוא האות באזור  $i$ , שונות המדגם היא:

$$s_i^2 = \frac{1}{T-1} \sum_{t=1}^T (B_i(t) - \bar{B}_i)^2$$

המספר אינו מגלה איזה מקור יצר אותו. לכן יש להימנע מן הביטוי "שונות עצבית" בלי לציין את המדידה. במבוגרים עם ADHD נמצאה שונות DMN גבוהה יותר בקשר לביצוע נמוך (Mowinckel et al., 2017), אך מחקרים אחרים מצאו עליות או ירידות לפי מערכת ומטלה. **גבול.** שונות BOLD, קישוריות דינמית, אנטרופיה, יציבות ייצוג ושונות תגובה הן ישויות שונות.

EEG ו-MEG מספקים רזולוציה של אלפיות שנייה עבור תנודות, תגובות מעוררות, פעילות א־מחזורית, עקביות פאזה וקורלציות ארוכות-טווח. הם מתאימים לשאלה מה קרה לפני מעידה יותר מ-fMRI, אך לוקליזציה המקור והארטיפקטים מגבילים אותם.

ב-ADHD דווחו שונות קדם-גירוי, עקביות פאזה נמוכה, מיקרו-מצבים שונים וגלים איטיים דמויי שינה. Bozhilova et al. (2022) קשרו נדירות מחשבות למודולציית אלפא ולעקביות תטא חלשות. Pinggal et al. (2026) קשרו גלים איטיים בערות לשגיאות ולישנוניות. Haque et al. (2026) דיווחו על יחס לא-לינארי בין תסמינים לבין קורלציות זמן ארוכות ב-MEG, בתוך מסגרת של משטר קריטי מורחב.

אין לחזור ליחס תטא/בטא כקיצור דרך. ניתוח רב-יזמים מ-2026 ערער מאוד על יציבותו כסמן ADHD.

**ראיות מתהוות.** פיזיולוגיה מהירה עשויה לחשוף מבשרים של מעידה ומצבי עוררות.

**מה לא הוכח.** חתימה אלקטרופיזיולוגית יחידה של ADHD.

קישוריות סטטית מסכמת תלות לאורך סריקה. קישוריות תפקודית דינמית מנסה לאמוד שינוי באמצעות חלונות נעים, מודלים תלויי-זמן, קורלציות של קשתות או מצבים חבויים (Hutchison et al., 2013; Allen et al., 2014). אומדן חלון הוא:

$$\hat{\rho}_{ij}(t; L) = \text{corr}(x_i[t - L/2 : t + L/2], x_j[t - L/2 : t + L/2]),$$

כאשר  $L$  הוא אורך החלון. חלון קצר משפר מיקום בזמן אך מערער את המתאם; חלון ארוך מטשטש מעבר. גם תהליך סטציונרי יכול לייצר תנודה מדומה בשל דגימה.

מחקרי ADHD דיווחו על שונות ממוקדת-SN, על תפוסה גבוהה של מצבים היפר-מקושרים או פחות מופרדים, על הבדלים לפי מופע, גיל ומין ועל קשרים לתסמין, (Cai et al., 2018; de Lacy & Calhoun, 2019; Ahmadi et al., 2021; Shappell et al., 2021; Agoalikum et al., 2023; Luo et al., 2023; Zhu et al., 2023).

תצורה משתנה בזמן נושאת מידע שאינו קיים בממוצע הסריקה.

**גבול.** מספר המצבים, החלון, האטלס, בקרת התנועה, משך הסריקה והאשכול משנים את התוצאה.

ניתוחים רבים משייכים כל נקודת זמן למצב חבוי  $S_t \in \{1, \dots, K\}$ . תפוסת מצב מוגדרת:

$$\pi_k = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \mathbf{1}(S_t = k)$$

וזמן שהייה ממוצע:

$$d_k = \frac{1}{N_k} \sum_{m=1}^{N_k} \ell_{km},$$

כאשר  $\ell_{km}$  הוא אורך הביקור ה- $m$  במצב  $k$ . ילדים עם ADHD יצאו מוקדם יותר ממצב בעל מתאם שלילי בין DMN לרשתות משימה, שהו יותר במצב היפר-מקושר ופחות במצבים מופרדים (Shappell et al., 2021). תפוסה גבוהה יותר של מצב מיטבי למטלה ניבאה פחות שונות וצבירת ראיות מהירה (Cai et al., 2021). מצבים שהוגדרו באנטרופיה הראו הבדלי תפוסה ומעבר (Xin et al., 2025).

**ראיות ישירות מתהוות.** בכמה מדגמים קיימים הבדלי תפוסה וזמן שהייה.

**גבול.** מצב הוא חלוקה תלויה-מודל; זמן שהייה קצר אינו זהה לאגן משיכה רדוד.

## 91 הסתברויות מעבר וקצב יציאה

במודל מרקובי מסדר ראשון:

$$P_{ij} = \Pr(S_{t+1} = j \mid S_t = i).$$

ההנחה היא שהמצב הבא תלוי בנוכחי ולא בכל ההיסטוריה. דינמיקה מוחית יכולה להפר זאת: משך השהייה, עייפות, טעויות ותגמול קודם משפיעים. מודל חצי-מרקובי חבוי מאפשר התפלגות משך מפורשת. קצב סיכון רגעי ליציאה ממצב תומך-משימה  $k$  הוא:

$$h_k(a \mid \mathbf{u}_t) = \lim_{\Delta a \rightarrow 0} \frac{\Pr(a \leq D_k < a + \Delta a \mid D_k \geq a, \mathbf{u}_t)}{\Delta a},$$

כאשר  $a$  הוא הזמן שכבר עבר ו- $\mathbf{u}_t$  כולל תגמול, עוררות, שגיאה וגירוי. כך נבדיל מעבר חסר-זיכרון מעייפות או התייבבות תלויות-משך.

**סינתזה של Flow Hijacked.** אפשר לחקור ADHD כשינוי בקצבי מעבר, ולא כהפעלה חלשה תמידית.

האם הקושי הוא סיכון יציאה גבוה, כניסה נדירה, חזרה איטית, שחרור מסתגל לקוי או צירוף? מחקרי מצב כמעט אינם אומדים את כולם בתוך מטלה.

## 92 מודל מרקובי חבוי ומודל חצי-מרקובי חבוי

במודל מרקובי חבוי (Hidden Markov Model; HMM), התצפית  $Y_t$  נוצרת כתלות במצב הבלתי נצפה  $S_t$ :

$$p(Y_{1:T}, S_{1:T}) = p(S_1) \prod_{t=2}^T p(S_t \mid S_{t-1}) \prod_{t=1}^T p(Y_t \mid S_t).$$

הפרמטרים יכולים לקודד ממוצעים, קווריאנציה, ספקטרום או קישוריות אפקטיבית. מודל חצי-מרקובי חבוי (Hidden semi-Markov Model; HSMM) מחליף את משך השהייה הגאומטרי ב- $p(D_k = d)$ .

Park et al. (2021) השתמשו ב-HMM כדי לאמוד קישוריות אפקטיבית תלויות-מצב ומצאו הבדל ב-DMN, בעיקר בעיבוד עצמי מוערך. בניסוי מתילפנידאט, מודל בייסיאני דינמי הראה שינוי בתהליך החבוי ובקישוריות DMN תלויות-מצב לעבר קבוצת הביקורת (Cai et al., 2023).

**ראיות ישירות מתהוות.** מודלים חבויים יכולים לקשר תצורה, התנהגות ומניפולציה תרופתית חדה. **גבול.** "חבוי" פירושו בלתי נצפה סטטיסטית, לא ישות נוירולוגית שהתגלתה. יש לדווח בחירת מודל, הנחות מוקדמות, יכולת זיהוי ויציבות מחוץ למדגם.

### 93 יציבות ייצוגי בקרה ברמת הניסוי

ניתוח מצב מקבץ תצורה רחבה; ניתוח ייצוג שואל אם הקוד של כלל או יעד נשמר. אם  $\mathbf{r}_t$  הוא דפוס רב-משתני ו- $\mathbf{r}^*$  תבנית המשימה, יישור ביניהם הוא:

$$a_t = \frac{\mathbf{r}_t^\top \mathbf{r}^*}{\|\mathbf{r}_t\| \|\mathbf{r}^*\|}.$$

יישור נמוך יכול להקדים טעות. בילדים עם ADHD דווח על דפוסי SN/FPN יציבים פחות, בקשר לתנודתיות בבקרה (Gao et al., 2025). ההתקדמות היא בזמן: הבדל קבוצתי נעשה מסלול של נאמנות ייצוגית, לא ניגוד פעילות יחיד.

התמדה עשויה לדרוש יישור ייצוגי מתמשך, לא פעילות גבוהה תמידית.

האם היישור נחלש מפני שהכלל דועך, שהאסטרטגיה משתנה או שייצוג מתחרה מתחזק? דרושה הפרעה סיבתית ושחזור תוך-אישי.

### 94 מיקרו-מצבי EEG ומבנה תנודתי

מיקרו-מצבי EEG מחלקים טופוגרפיות קצרות שחוזרות במשך עשרות אלפיות שנייה. מודלים תנודתיים אחרים מקבצים הספק, סנכרון פאזה או פעילות א־מחזורית. הם פועלים בקנה זמן אחר ממצבי fMRI, ואין להעניק להם שמות זהים בלי אימות.

במחקר רשום מראש, תחזיות על סנכרון פאזה ומודולריות היו אפסיות. זמן שהייה ארוך יותר במצב בעל אלפא/בטא גבוהות ודלתא/טטא נמוכות נקשר לבקרת תגובה טובה יותר, במיוחד ב־ADHD, אך המיתון לפי מין היה ראשוני (Kember et al., 2023).

**ראיות מתהוות.** משך של מצב EEG מסוים עשוי להתייחס לבקרת תגובה.

**ראיות נגדיות.** תחזית רשומה מראש יכולה להיכשל גם כאשר קשר חקרני מופיע; אין להסתיר את האפס.

### 95 פעילות מקומית דמוית שינה במהלך ערות

ערות אינה מצב גלובלי אחיד. אוכלוסיות מקומיות יכולות להביע אירועים דמויי גל איטי עם ירידה בתגובתיות, במיוחד תחת לחץ שינה. במבוגרים עם ADHD נמצאו יותר גלים כאלה, והם נקשרו לטעויות, האטה, שונות, נדידת מחשבות, ריקון מחשבה וישנוניות (Pinggal et al., 2026).

זהו גשר ישיר בין שינה, עוררות, חוויית המעידה ודינמיקה מהירה. הוא אינו הופך ADHD להפרעת שינה. היחסים דו־כיווניים ויכולים להיות מושפעים מתרופה, שעון צירקדי, חרדה, הרגלים ותחלואה נלווית.

**ראיות ישירות מתהוות.** אירוע מקומי דמוי שינה עשוי להיות מסלול אחד למעידה אצל חלק מן המבוגרים.

**גבול.** המחקר חדש ובמדגם מוגבל; תיווך אינו סיבתיות; נדרש שחזור לאורך גיל ומצב תרופתי.

### רעיון חזותי 8A – דרכים שונות לאותה השמטה

ארבעה מסלולים מתכנסים לאותה טעות: גל איטי מקומי; מחשבה פנימית עם עוררות שמורה; לכידה חיצונית; דעיכת ייצוג. כך נראה מדוע תוצאה התנהגותית זהה אינה מוכיחה סיבה עצבית זהה.

מערכת סמוכה למעבר קריטי יכולה להראות מתאמים חסרי-קנה-מידה, טווח דינמי רחב ורגישות להפרעה. בניתוח תנודות מנוכות (DFA) מאמדים לעיתים:

$$F(s) \propto s^\alpha,$$

כאשר  $\alpha$  מתאר התמדה בטווח קני המידה שנבדק. המעריך אינו בעצמו "מרחק מן הקריטיות"; ההיסק דורש מודל ומדדים מתכנסים.

Haque et al. (2026) מצאו יחס לא-לינארי בין קורלציות זמן ארוכות ב-MEG לתסמיני ADHD, והציעו שאותו עומס תסמיני יכול להופיע בנקודות פעולה שונות של משטר קריטי מורחב. התרומה הרעיונית היא דחיית ציר חסר חד-כיווני.

**ראיות מתהוות.** מחקר חתכי חדש מחבר תסמינים לארגון זמן לא-לינארי.

**מה לא הוכח.** "הפרעת קריטיות". דרושים שחזור, אורך, הפרעה מבוקרת, בדיקת אומדים וספציפיות לשינה, תרופה ותחלואה נלווית.

## 97 מטא-יציבות: ראיות ישירות, מדדים חלופיים וסכנת הגזמה

במערכת דינמית, מטא-יציבות היא שהייה זמנית בסביבת תצורה לצד נטייה להמשיך ולהשתנות. במדעי המוח משתמשים במונח למדדי תיאום פאזה, למעבר בין דפוסי קישוריות ולמודלי מוח שלם (Shine et al., 2016; Deco et al., 2017; Breakspear, 2017). ההגדרות אינן שקולות.

עבור פאזות  $\phi_j(t)$ , פרמטר הסדר של קורמוטו הוא:

$$R(t)e^{i\Psi(t)} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\phi_j(t)}.$$

מדד אפשרי למטא-יציבות הוא:

$$M_R = \text{Var}_t[R(t)].$$

ערך גבוה מציין תנודה בין תיאום גבוה ונמוך לפי הגדרה זו. זמן שהייה של HMM אינו מודד אותו עצם. ב-ADHD יש ראיות לשינוי בתפוסה, בשהייה, בגמישות, באנטרופיה וביציבות ייצוג בחלק מן המדגמים. יש מעט ראיות ישירות ומתכנסות למטא-יציבות במובנה הדינמי הקפדני.

יציבות מצב והסתברות מעבר הן יעדים מבטיחים.

**גבול.** אין לכנות כל ממצא dFC "מטא-יציבות שונה". יש לציין את המדד שנמדד.

## 98 תנועה, עיבוד, חלוקה לאזורים וגמישות אנליטית

תנועת ראש יכולה להעלות מתאמים מקומיים, להחליש רחוקים, ליצור שינויי מצב מדומים ולהיות קשורה לגיל ולחומרת תסמין (Power et al., 2012). נשימה ולב יכולים לדמות דינמיקה בתדר נמוך. רגרסיה של האות הגלובלי משנה את התפלגות המתאמים. סריקות קצרות נותנות אומדנים אישיים חלשים. אטלס משנה צמתים, וסדר המודל משנה את זהות המצבים.

מחקר דינמי אמין צריך לדווח: התפלגות תנועה בכל קבוצה; סף צנזור וכמות נתונים שנותרה; תיקון פיזיולוגי; רגישות לטיפול באות הגלובלי; אטלסים ומספרי מצבים חלופיים; מהימנות או שחזור; רישום מראש או רבי-יקום; וחיזוי מחוץ למדגם.

גם הדרה אגרסיבית אינה ניטרלית: היא עלולה לסלק את הצעירים או בעלי פעלתנות היתר הבולטת. התנועה היא גם ארטיפקט וגם התנהגות הקשורה לפנוטיפ; יש לטפל בשניהם בלי לבלבל ביניהם.

## רעיון חזותי 8B – המדדים אינם מילים נרדפות

מטריצה משווה התנהגות, שונות BOLD, קישוריות סטטית, dFC, תפוסת HMM, שהייה, אנטרופיה, מיקרו-מצב EEG, מעריך DFA, מטא-יציבות פאזה ואנרגיית בקרה לפי קנה זמן, יחידות, הנחות וחוזק ראיות. סימני איסור מונעים חצים המשווים מדד אחד לאחר.

## מטריצת הוראה 8C – סולם ראיות לטענה דינמית

| מרבית הטענה                         | תצפית מזערית                        | דרישה נוספת                         | מצב הראיות ב־ADHD                   |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| מבוסס בהתנהגות; מעורב במדדים עצביים | מבוסס בהתנהגות; מעורב במדדים עצביים | מבוסס בהתנהגות; מעורב במדדים עצביים | מבוסס בהתנהגות; מעורב במדדים עצביים |
| מתהווה                              | מתהווה                              | מתהווה                              | מתהווה                              |
| ראיות ישירות מתהוות                 | ראיות ישירות מתהוות                 | ראיות ישירות מתהוות                 | ראיות ישירות מתהוות                 |
| מוביל                               | מוביל                               | מוביל                               | מוביל                               |
| לא מבוסס ב־ADHD                     | לא מבוסס ב־ADHD                     | לא מבוסס ב־ADHD                     | לא מבוסס ב־ADHD                     |
| לא מבוסס                            | לא מבוסס                            | לא מבוסס                            | לא מבוסס                            |

הסולם מונע ניפוח נפוץ: מעבר משינוי בקו־וריאנציה בחלון לטענה על פתולוגיה של מושכים בלי לבדוק את השלבים שביניהם.

## שוויון בממוצע יכול להסתיר אי־שוויון דינמי

נניח ששתי הקלטות מציגות אותה הפעלה ממוצעת ואותו דיוק ממוצע. בראשונה המערכת נשארת ליד תצורה תומכת משימה עם תנודות קטנות. בשנייה היא מתחלפת בין מצב בקרה גבוה למצב שאינו תומך במשימה. הממוצעים זהים, אך במסלול השני יש חביוני כניסה ארוכים יותר, מעברים רבים יותר ומחירי התאוששות כבדים יותר. זו הסיבה הבסיסית לחקור התפלגויות, אוטוקורלציה, זמני שהייה, סיכון ומבנה מעברים.

גם מדדים דינמיים נושאים סיכונים. חלון הזה קצר עלול לייצר שונות מלאכותית; חלון ארוך עלול למחוק אותה. תנועת ראש יכולה להיראות כמעבר מצב. אלגוריתם אשכול יחזיר מצבים גם כאשר התהליך היוצר רציף. מודלים מרקוביים וחצי־מרקוביים תלויים במספר המצבים, בהנחות הפליטה, ברזולוציה הזמנית ובשישור בין אנשים. אנטרופיה עצבית, שונות באות דימות, מיקרו-מצבי פעילות חשמלית ושונות בזמן תגובה אינם מדדים חלופיים לאותה "אי־יציבות".

לכן אמת המידה צריכה להיות ניבויית ורב־שכבתית. מצב מוצע צריך להיות מהימן דיו בתוך האדם, להתאים לשלב מוגדר במשימה או להתנהגות, להכליל לנתונים שלא שימשו להתאמה ולהוסיף מידע מעבר לחומרת תסמינים, תנועה, עוררות וסיכומי ביצוע פשוטים. רק אז אפשר לפרש תפוסה או שהייה כמנגנון מועמד ולא כתיאור אנליטי בלבד.

## מה נדרש למדוד כדי לטעון טענה דינמית

הסבר דינמי מתחיל באזהרה פשוטה: שינוי בזמן במדידה אינו בהכרח שינוי במצב עצבי. זמני תגובה משתנים בגלל קשב, הכנה מוטורית, אסטרטגיה, יחס בין מהירות לדיוק, עייפות ורעש מדידה. אותות BOLD משתנים בשל תהליכים עצביים, וסקולריים, נשימתיים, לבביים ותנועתיים. משרעת ומופע ב־EEG משתנים עם עוררות, תנועת עיניים, פעילות שריר ואירועים קוגניטיביים. יש להראות שהמצב המוצע לוודא מבנה הניתן לשחזור מעבר לחלופות הללו.

שיטות שונות משיבות על שאלות זמן שונות. מודלים מניסוי לניסוי יכולים לאמוד הסתברות מעידה בקנה מידה של שניות. EEG ו־MEG מזהים שינוי מהיר בתיאום תנודתי אך מסיקים מיקום מקור בעקיפין. דימות תפקודי דוגם היטל המודינמי איטי יותר בכיסוי מרחבי רחב. דגימת חוויה מזהה תוכן מחשבתי אך מפריעה לזרם שהיא מודדת. חיישנים ופנוטיפ דיגיטלי מאפשרים משך אקולוגי במחיר של פחות שליטה ניסויית. תכנון קוהרנטי מיישר את הסולמות ואינו מציג אותם כתחליפים לאותו תהליך חבוי.

גילוי מצבים פגיע במיוחד למעגליות. אלגוריתם אשכול יחלוק נתונים גם כאשר התהליך רציף. חלון נע יכול ליצור קישוריות משתנה גם מאותות נייחים מסוימים. מודל מרקובי חבוי עשוי להחזיר תוויות חדות יותר מן הוודאות שבנתונים. לכן מצבים צריכים לשרוד שינוי באורך חלון, פרצלציה, סף תנועה, מספר מצבים, אתחול ומסווג. אי-הוודאות הפוסטרירורית והחזיוני מחוץ למדגם שייכים לתוצאה ולא להערת שוליים מתודולוגית.

ב־ADHD, מצב שימושי צריך לנבא אירוע בעל משמעות: השמטה קרובה, נדידת מחשבות ספונטנית, חזרה לאחר הפרעה, אי-כניסה או השלמה מחוץ לסורק. הבדל בתפוסה או בזמן שהייה נעשה מעניין יותר אם הוא מנבא מעבר לציון תסמינים, ביצוע ממוצע, ישונויות, מצב תרופתי ותנועת ראש. אחרת הניתוח הדינמי עלול להיות תיאור מורכב של שונות ולא הסבר שלה.

יש להפריד גם בין תכונה למצב. דפוס המעברים הממוצע של אדם יכול להיות יציב יחסית, בעוד ביטויי משתנה

עם שינה, תגמול, מצב הורמונלי, לחץ, חידוש וחשיפה לתרופה. מדידה חוזרת מאפשרת לפרק הבדלים בין אנשים, השפעות הקשר בתוך אדם ותנודה שיווית. סריקת מנוחה יחידה אינה מספקת את הפירוק. הסינתזה של Flow Hijacked נעשית בת-בדיקה רק ברמה הזאת. זמן שהייה קצר, רגישות גבוהה להפרעה, חזרה איטית והסתברות מעבר שונה הן תחזיות נפרדות. הן אינן חייבות לנוע יחד, ותתי-קבוצות עשויות להציג דפוסים מנוגדים. מטא-יציבות צריכה לציין איזון הניתן לאמידה בין התמדה לגמישות, לא מילה פיוטית לחוסר עקביות.

#### **ניסוי שלפני המעידה המסוגל להבחין בין מנגנונים**

מחקר אינפורמטיבי יסלב מטלה מתמשכת עם שאלות חוויה לסירוגין, מעקב עיניים, EEG ומדד מוחי איטי ורחב יותר בכמה מפגשים. הפרעות, תגמול וזמן במשימה ישתנו ניסויית. התוצאה הראשית לא תהיה ממוצע קבוצתי, אלא ההסתברות להשמטה או למחשבה שאינה קשורה למשימה בשניות הקרובות.

מודלים מועמדים יתחרו מראש. מודל אחד ישתמש רק בזמני תגובה ושגיאות אחרונים. אחר יוסיף אישון ומבט. מודל מצב רשתי יוסיף תיאום משתנה בזמן; מודל חצי-מרקובי יפריד הסתברות מעבר ממשך. המודל העצבי רוכש ערך רק אם הוא משפר חיזוי במפגש שלא שימש לאימון ונשאר מועיל לאחר הכללת תנועה, ישונויות והיסטוריית ביצוע.

הניסוי יבדוק גם סדר בזמן. האם התצורה המועמדת קודמת למעידה, מופיעה כאשר האדם מבחין בעזיבה או באה לאחר השגיאה? שלבים אלה דורשים אומדים נפרדים ומספר אירועים מספיק. מסווג שאומן על התאוששות לאחר שגיאה אינו ראייה שאותו מצב גרם לעזיבה.

מפגשים חוזרים מפרידים תכונה ממצב. סיכון יציאה גבוה החוזר בהקשרים שונים עשוי להיות יציב יחסית. עלייה ספציפית תחת חוסר שינה או תגמול נמוך מצביעה על אינטראקציה מדויקת יותר. אחר כך אפשר לשאול אם תרופה משנה תפוסה, הסתברות מעבר, שהייה או רק ביצוע.

גם תכנון כזה עלול להיכשל. שאלות חוויה משנות נדידת מחשבות, מצבי EEG אינם חייבים להתאים למצבי דימות, ומשימה אקולוגית אינה משחזרת סורק. תאוריה דינמית מתחזקת כאשר היא קובעת אילו תוצאות יראו שאין צורך באוצר המילים של מצבים.

#### **דינמיקה צריכה להצדיק את המורכבות הנוספת**

מודל מצבים חבויים נעשה אינפורמטיבי רק אם המצבים יציבים בדגימות חוזרות, ניתנים לפירוש באמצעות התנהגות או מדידה עצמאית, ומנבאים נתונים שלא שימשו לבנייתם. הוספת מצבים כמעט תמיד משפרת התאמה במדגם האימון; לכן ההשוואה המכריעה היא מול קווי בסיס פשוטים באנשים או במפגשים מוחזקים מחוץ לאמידה.

גם אז צריך להפריד מצב קוגניטיבי ממקור מדידה. תנועת ראש, נשימה, עייפות, הסתגלות לסורק ושינוי אסטרטגיה יכולים ליצור מקטעים בזמן. זמן שהייה קצר אינו עדות למטא-יציבות חריגה אם גבולות המצב משתנים עם פרמטרי הסינון. אומדן מעבר ללא רווח סמך עשוי להיות תכונה של האלגוריתם יותר מאשר של האדם.

הבדיקה החזקה מחברת כמה סולמות. אות EEG מהיר יכול לזהות שינוי הכנה; דימות יכול למפות תצורה רחבה יותר; מעקב עיניים יכול לתחום תפיסה; ודגימת חוויה יכולה להבחין בין נדידת מחשבות, בלבול והרהור מכוון. אין לדרוש התאמה נקודתית בין המדדים, אך יש להגדיר מראש איזו התאמה בזמן ובתוכן צפויה.

לבסוף, למצב צריך להיות ערך חיזוי. עליו להקדים השמטה, יציאה לא רצויה, התאוששות או תפקוד מחוץ למעבדה, ולהוסיף מידע מעבר לציון תסמינים ולשונויות בזמן תגובה. אם מודל סטטי או ממוצע פשוט מנבא באותה מידה, אוצר מילים דינמי אינו קונה הסבר נוסף. כך "מטא-יציבות" נשארת טענה מדידה ולא שם מרשים לרעש.

## מדוע ההקשר יכול לשנות את אותו אדם

תגמול, חידוש, שינה, עוררות, רגש והקשר משנים את הסתברויות המעבר בלי להפוך את הקושי לרצוני.

החידה המוכרת — "כיצד אדם מתקשה להתחיל משימה רגילה אך מסוגל להתמיד בריכוז עז בתחום אחר?" — אינה נפתרת על ידי בחירה בין אייכולת לבין "כוח רצון נסתר". ביצוע נוצר במערכת אדם-בתוך-הקשר. תזמון התגמול, עניין פנימי, חידוש, משמעות רגשית, מצב הגוף, עוררות, שינה, לחץ, מבנה המשימה ופיגומים סביבתיים משנים את ההסתברות להיכנס לתצורה מועילה ולשמור עליה.

תלות בהקשר אינה הופכת את ADHD לבלתי ממשית. היא אומרת שהפנוטיפ מתבטא דרך בקרה תלוית-מצב. נטייה דמוית-תכונה משנה את התפלגות המצבים בנייה-השגה; ההקשר קובע מאיזה חלק של ההתפלגות תילקח הדגימה.

## 99 משימות בעלות ערך נמוך וגבוה

"ערך" אינו רק כסף או עונג. משימה יכולה לשאת סקרנות, משמעות חברתית, דחיפות, זהות, הקלה מאי-ודאות או יעד ברור. משימה דלת-ערך עשויה להציע תוצאה רחוקה, צעדים עמומים, משוב חלש ועלות התחלה גבוהה. לכן שתי משימות שנראות קלות לצופה יכולות ליצור לאותו אדם בעיות בקרה שונות. ערך פעולה סובייקטיבי ניתן לתיאור סכמטי:

$$Q(a, s) = \mathbb{E} \left[ \sum_{k=0}^{\infty} \gamma^k r_{t+k} \mid s_t = s, a_t = a \right] - C_{\text{effort}}(a, s),$$

כאשר  $\gamma$  מהוון עתיד ו- $C_{\text{effort}}$  הוא עלות מאמץ צפויה. זו שפת מודל, לא טענה שהמוח מחשב סקלר מילולי. משוב מיידי ואמין יכול להעלות ערך ולהפחית אי-ודאות; תוצאה רחוקה מאבדת כוח בקרה.

**אפקט הקשר מבוסס.** תמריץ ומבנה משימה משנים באופן ניכר ביצוע וחלק ממדדי הרשת (Liddle et al., 2011; Fisher et al., 2023).

**גבול מוסרי.** מערכת עצבית הרגישה לערך אינה בוחרת את תסמיניה. "יכול בתנאי אחד" אינו גורר "יכול באותה מידה בכל תנאי".

## 100 ציפייה לתגמול והסטריאטום הגחוני

עיבוד תגמול כולל גילוי רמז, ציפייה, פעולה, תוצאה, שגיאת חיזוי ולמידה. (Plichta and Scheres, 2014) מצאו במטא-אנליזה ירידה ממוצעת בינונית בתגובת הסטריאטום הגחוני בזמן ציפייה ב-ADHD. הכיוון והגודל אינם אחידים בזמן קבלת תגמול, החמצה, שינוי הסתברות, גיל או תחלואה נלווית.

הסטריאטום הגחוני מקבל מידע על תוצאה צפויה, חידוש ומשמעות תמריצית, ומשפיע דרך לולאות קורטיקו-סטריאטליות על מרץ ועל בחירת משימה. במבוגרים נמצא שמתילפנידאט משנה הבחנה בין רמז מתוגמל ללא-מתוגמל (Furukawa et al., 2020), אך אפקט פרמקולוגי במטלה אחת אינו "נרמול" אוניברסלי.

**אות קבוצתי הנתמך במטא-אנליזה.** הסינתזה המוקדמת תומכת בהבדל ממוצע בתגובה הסטריאטלית הגחוני לציפייה; גודל האפקט, כלליותו ותנאי הגבול שלו עדיין אינם מוכרעים. **גבול.** ציפייה לתגמול אינה "מוטיבציה" כולה, ואות BOLD אינו ריכוז דופמין.

## 101 תוצאה מיידיית לעומת תוצאה דחוייה

מטא-אנליזה מראה היוון תלוי-דיחוי תלול יותר בממוצע ב-ADHD (Jackson & MacKillop, 2016). רתיעה מדיחוי נבדלת מאומדן זמן לא מדויק: הראשונה היא העדפה או עלות המתנה, השנייה ייצוג של מרווח. אדם יכול לאמוד זמן היטב ולחוות המתנה כיקרה, או לאמוד גרוע בלי להעדיף תגמול מיידי. היוון היפרבולי מתואר לעיתים:

$$V(D) = \frac{A}{1 + kD},$$

כאשר  $A$  הוא גודל התגמול,  $D$  הדיחוי ו- $k$  קצב ההיוון. זהו תיאור התנהגותי, לא מיקום של סיבה עצבית אחת. מטרה רחוקה דורשת לשמר ייצוג בלי חיזוק מיידי. אבני דרך חיצוניות, התקדמות נראית ומשוב קרוב משנים את המבנה הזמני האפקטיבי של המטלה; הם אינם רק קריאה "להתאמץ יותר".

היוון ורתיעה יכולים להקשות על כניסה לתצורה מועילה ועל ייצובה.  
**גבול.** ההבדל הקבוצתי אינו אוניברסלי ותלוי בעיצוב ובתחום התגמול.

#### 102 עלות מאמץ ומרץ התנהגותי

הקצאת מאמץ בוחנת אם התוצאה הצפויה מצדיקה עלות קוגניטיבית או גופנית; מרץ בוחן כמה מהר ובעוצמה המדיניות מתבצעת. אלה אינם דיוק ואינם רגישות לתגמול.  
ספרות המאמץ קטנה ולעיתים סותרת. (Winter et al. (2019 הציעו שילדים עם ADHD אינם בהכרח בוחרים יחס מאמץ-תגמול אחר, אלא מתקשים לגייס את המאמץ שנבחר. (Mitchell and Sevigny-Resetco (2020 הדגישו שהתחום עדיין דל.

האם המגבלה היא בהערכת העלות, בגיוס לאחר הבחירה, בשימור לאחר הגיוס או בצירוף? המנגנונים מנבאים תגובות שונות לתמריץ, לפירוק משימה ולתרופה.  
**השלכה להרצאה.** אין להשתמש ב"מוטיבציה" כהסבר שרק נותן שם חדש לאי-ביצוע.

#### 103 חידוש ולכידת קשב

אירוע חדש נושא מידע: איום, תגמול, הזדמנות או צורך לעדכן מודל. הכוונה לחידוש היא הסתגלותית; סביבה שמספקת חידוש מהיר ללא הרף יכולה לפרק שוב ושוב משימה שמעוגנת באופן חלש.  
שקלול בולטות סכמטי:

$$S_i(t) = w_r R_i(t) + w_u U_i(t) + w_e E_i(t) + w_g G_i(t),$$

כאשר  $R$  רלוונטיות לתגמול,  $U$  הפחתת אי-ודאות,  $E$  משמעות רגשית ו- $G$  רלוונטיות למטרה. המשקלים תלויי-מצב. רמז חיצוני יכול לגבור בזכות חידושו אף שאינו משרת מטרה ארוכה.

סף הכוונה, הגבר או ייצוב לאחר לכידה עשויים להשתתף בהסחה.  
**מה לא הוכח.** מעגל אוניברסלי לחיפוש חידוש או טענה שטלפון חכם יוצר לבדו ADHD בבגרות. סביבה מרובת-מעברים יכולה להחריף קושי או לחקותו בלי להיות סיבת ההפרעה ההתפתחותית.

#### 104 בולטות רגשית

כעס, דחייה, בושה, ציפייה ואיום משנים סדרי עדיפויות במהירות. קשיים בוויסות רגשי שכיחים ופוגעים ב-ADHD, אך אינם שם נרדף לאבחנה. אמיגדלה, אינסולה, קורטקס קדם-מצחי מדיאלי, חגורה, סטריאטום ומערכת אוטונומית משתפים פעולה עם בקרה; ההפרדה בין "רגש" ל"קשב" מלאכותית ברמת הרשת.  
בילדים נמצאה קישוריות דינמית שונה בין תתי-אזורי האמיגדלה לבין אזורים קדם-מצחיים (Yang et al., 2021). במתבגרים, קישוריות דינמית נמוכה סביב SN נקשרה לפנוטיפ משולב, ושונות גלובלית של מטא-מצב נקשרה לתגובתיות רגשית (Rafi et al., 2025).

**ראיות מתהוות.** מערכות רגש משתתפות בארגון הדינמי.

**גבול.** המדגמים מוגבלים, המדדים כוללים דיווח עצמי, וחרדה, דיכאון, טראומה או סיכון דו-קוטבי יכולים לשנות את התמונה.

#### 105 אינטרוספציה ומצב הגוף

האינסולה הקדמית משלבת אותות גוף עם אי-ודאות, בולטות ומוכנות לפעולה. רעב, כאב, דופק, נשימה ותופעות לוואי של תרופה יכולים להשפיע על מעורבות. אות גוף יכול לייצב פעולה כאשר הוא מסמן עייפות או דחיפות, או להתחרות במשימה כאשר אי-נוחות נעשית דומיננטית.

**מנגנון כללי נתמך.** רשת הבולטות משלבת משמעות פנימית וחיצונית (Seeley et al., 2007; Menon & Uddin, 2010).

**שאלה פתוחה ב-ADHD.** אין די ראיות ישירות שקושרות דיוק אינטרוספטיבי למעברי משימה רגועים. ניתן להציגו כמשתנה ממתן, לא כמנגנון ליבה מוכח. פעילות אינסולה לבדה אינה מוכיחה שאינטרוספציה גרמה למעידה.

מערכת הנוראדרנלין של הגרעין הכחול (locus coeruleus; LC) מתוארת כווסתת הגבר ואת האיזון בין ניצול של משימה לבין חקירה והכוונה מחדש (Aston-Jones & Cohen, 2005). עוררות נמוכה מאוד יכולה להחליש ייצוג ותגובה חושית; עוררות טונית גבוהה יכולה להגביר הסחה ולהקטין סלקטיביות. לעיתים היחס מוצג כ-U הפוכה. מודל מקומי הוא:

$$P(g) = P_{\max} - \alpha(g - g^*)^2,$$

כאשר  $g^*$  הוא הגבר מיטבי תלוי-הקשר. הפרבולה היא המחשה, לא חוק אוניברסלי; פעולות קדם-מצחיות, גיל ולחץ יכולים לדרוש נקודות שונות.

במחקר גדול תצפיתי ובמדידה צפופה קטנה, קישוריות הקשורה לממריצים תאמה יותר עוררות, שינה ותגמול מאשר רשתות קשב קנוניות. הזרוע התצפיתית אינה סיבתית והזרוע התוך-אישית כללה חמישה מבוגרים בריאים בלבד (Kay et al., 2025).

מצב קטכולאמיני ועוררות משנים הגבר ויציבות של תצורת משימה.

#### 107 **שינה, תזמון צירקדי ושינה מקומית בערות**

קשיי שינה שכיחים בילדים ובמבוגרים עם ADHD, והבדלים צירקדיים מתועדים בסקירות (Coogan & McGowan, 2017; Díaz-Román et al., 2018; Becker, 2020; Bondopadhyay et al., 2022; Cortese et al., 2024). הכיוון מורכב: תסמינים מקשים על שגרה, דחיית שינה מקצרת אותה, תחלואה נלווית מפריעה, וממריצים יכולים להאריך חביון או לקצר משך – בעוד בקרה טובה ביום יכולה לסייע לשגרה.

לחץ שינה משנה את הדינמיקה של אותו אדם במהלך היום. גלים איטיים מקומיים בערות נקשרו לטעות, האטה, שונות, נדידת מחשבות, ריקון מחשבה וישנוניות (Pinggal et al., 2026).

**ראיות קליניות מבוססות.** שינה וקצב צירקדי מתקשרים ל-ADHD ויכולים להחמיר תפקוד.

**ראיות עצביות מתהוות.** גל איטי מקומי עשוי לתווך חלק מן המעידות.

**גבול אבחנתי.** חסך שינה יכול ליצור קושי דמוי ADHD; הוא אינו מוכיח הפרעה התפתחותית.

#### 108 **לחץ ודרישת המשימה**

לחץ משנה קטכולאמינים, בולטות גוף ואיום, שלפית זיכרון ועלות בקרה. עוררות מתונה יכולה לחדד ביצוע; לחץ ממושך ולא נשלט יכול לערער אותו. גם "קושי" אינו ציר אחד: עומס קוגניטיבי, עומס תפיסתי, לחץ זמן, איזודאות, זיכרון עבודה ומשמעות רגשית הם ממדים שונים.

עומס קוגניטיבי ועומס תפיסתי הראו השפעות מנוגדות, ספציפיות ל-ADHD, על יעילות הרשת ועל שונות התגובה (Fisher et al., 2023). זוהי אזהרה אמפירית נגד מיזוג כל דרישה למדד יחיד.

ההקשר משנה הן את התצורה הנדרשת והן את המצב הפנימי הזמין להגשמתה.

**גבול.** קושי תחת לחץ אינו אבחנה. PTSD, חרדה, דיכאון, חסך שינה וחומרים יכולים ליצור חפיפה תפקודית אחרת.

#### 109 **שיפור תחת תמריץ אינו הוכחה לשליטה רצונית**

אם ביצוע משתפר עם תמריץ, לא נובעות מכך שלוש מסקנות: שהקושי הבסיסי נבחר במכוון; שביקורת עצמית יכולה לשחזר את תנאי התמריץ; או שהשיפור יכליל לכל מטלה וזמן.

במחקר קטן של ילדים שהגיבו לתרופה, תמריץ ומתילפנידאט העלימו הבדל במודולציית DMN שהופיע בתנאי תמריץ נמוך (Liddle et al., 2011). זהו ממצא של השתנות, לא של רצוניות וגם לא של "נרמול" מתמשך.

השרשרת הסיבתית עשויה לכלול בולטות גבוהה יותר, דיכוי קצר, ערך צפוי, הגבר קטכולאמיני, משוב ברור או תצורה יציבה יותר. אפשר לבדוק רכיבים אלה בנפרד.

שני לוחות תוך־אישיים מציגים אותה מטרה: באחד תגמול דחוי, צעדים עמומים, חסך שינה וקטיעות; בשני משוב קרוב, צעדים גלויים, שינה מספקת וזמן מוגן. במקום "מוח רע/טוב" מוצגות התפלגויות הסתברות של חביון כניסה וזמן שהייה.

## 110 מיקוד יתר: לכידה חזקה, התמדה או כשל שחרור

למיקוד יתר (hyperfocus) אין הגדרה אופרטיבית בשלה אחת. מחקרי דיווח עצמי מוצאים שאנשים בעלי יותר תסמיני ADHD מדווחים על יותר מיקוד יתר, ולשאלון dispositional חדש יש תמיכה פסיכומטרית ראשונית (Hupfeld et al., 2019; Groen et al., 2020; Ashinoff & Abu-Akel, 2021; Hupfeld et al., 2024). דגימות נוחות, אבחון עצמי וזיכרון בדיעבד מגבילים היסק. אין חתימה עצבית מבוססת.

יש להבחין בין שלושה מנגנונים: **לכידה** – הסתברות כניסה גבוהה לפעילות בולטת; **התמדה** – זמן שהייה ארוך לאחר כניסה; **כשל שחרור** – קושי לצאת כאשר סדר העדיפויות השתנה. הם אינם חייבים להופיע יחד. זרימה כוללת בדרך כלל התאמה בין מיומנות לאתגר ותחושת שליטה. מיקוד יתר יכול להיות נעים או מזיק, יצרני או קשיח וקשה לקטיעה. התמד יתר (perseveration) מדגיש גמישות לקויה יותר מחוויה חיובית. **מסגור אפשרי**. מיקוד יתר מתאים לקושי בוויסות הקצאת קשב ומעבר, לא להיעדר מוחלט של יכולת. **מה אינו מוכיח**. התופעה אינה מאמתת מנגנון רשת ואינה מבטלת חסרים שנמדדו בהקשרים אחרים.

## רעיון חזותי 9B – מרחב תכונות של שקיעה בפעילות

תרשים תלת־ממדי משתמש ביכולת שליטה, ערך/רגש חיובי וגמישות מעבר. זרימה, עבודה עמוקה, התמד יתר ומיקוד יתר תופסים אזורים חופפים. הכיתוב "הגדרות אופרטיביות עדיין אינן בשלות" מופיע כחלק מן הדמות.

## 111 נטייה דמוית־תכונה כפול שינוי תלוי־מצב

נסמן ב- $\theta$  נטיות יציבות יחסית – התפתחות, גנטיקה, היסטוריית למידה ותכונות – וב- $z_t$  מצבים משתנים: עוררות, לחץ שינה, רגש, תגמול ותרופה. ביצוע הוא:

$$Y_t = F(\theta, z_t, c_t, u_t) + \epsilon_t,$$

כאשר  $c_t$  הוא הקשר המטלה ו- $u_t$  הוא קלט תמיכה או בקרה. האינטראקציה יכולה להיות מהותית:

$$\frac{\partial^2 F}{\partial \theta \partial z} \neq 0.$$

אותו חסך שינה יכול לפגוע יותר בפרופיל התפתחותי אחד; אותו תמריץ יכול לייצב משימה אחת וליצור לכידה חזקה מדי באחרת. הנטייה משנה הסתברויות; המצב וההקשר בוחרים ביניהן.

ADHD הוא גם דמוית־תכונה וגם תלוי־מצב. התמדה התפתחותית מתקיימת לצד תנודה תוך־אישית גדולה. **סינתזה של Flow Hijacked**. תיאור עמוק שואל כיצד ההקשר מעוות את נוף התצורות בנות־ההשגה: אילו קלות יותר לכניסה, אילו נעשות יציבות, איזו הפרעה צוברת השפעה, והאם שחרור מסתגל נשאר אפשרי.

גבול הראיות

**משפט ליבה** הסתירה נעלמת כאשר קשב הוא הקצאה מווסתת בזמן: קושי להיכנס למצב אחד יכול להתקיים לצד התמדה עודפת באחר.

## מטריצת הוראה 9C – משתני הקשר ותחזיות ניתנות לבדיקה

| משתנה       | אם הוא משפיע בעיקר על... | תחזית                           | מצב ראיות                         |
|-------------|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| תגמול קרוב  | כניסה וערך               | חביון התחלה קצר                 | נתמך בפרדיגמות מסוימות            |
| משוב יציב   | שימור ולמידה             | רצפים מדויקים ארוכים ועדכון טוב | סביר ותלוי־מטלה                   |
| הודעה חדשה  | יציאה בלתי רצויה         | סיכון לכידה גבוה במשימה חלשה    | תמיכה בקשב כללי; דינמיקה ספציפית  |
| עניין פנימי | כניסה ושהייה             | גיוס מהיר ותפוסה ממושכת         | תמיכה פנומנולוגית; מנגנון עצבי דל |
| לחץ שינה    | יציבות מצב               | יותר האטה, השמטות וגלים איטיים  | נתמך, כולל EEG ישיר חדש           |
| איום רגשי   | בוררות בולטות            | הפניה מהירה וחזרה קשה           | סביר ותלוי־תחלואה                 |

| מצב ראיות                                                       | תחזית                                           | אם הוא משפיע בעיקר על...    | משתנה                          |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| סביר קלינית; המנגנון מוסק<br>תמיכת שינה/צירקדי; שונות אישית רבה | עלות התחלה מחדש נמוכה<br>יציבות טובה בשלב מועדף | חזרה וזיכרון מטרה<br>עוררות | פירוק לצעדים<br>התאמת שעה ביום |

המטריצה הופכת "ההקשר חשוב" ממשפט עמום למערך תחזיות נפרדות.

## 112 סינתזה חוצת-חלקים: מצוות רשתות למסלול מותנה

חלקים ו'–ט' תומכים בחמש מסקנות בדרגות שונות:

1. **ראיות מבוססות.** ביצוע אנושי תלוי במערכות רחבות נבדלות. DMN הסתגלותית; "רשת חיובית למשימה" איננה רשת אנטומית אחת.
2. **אפקטים קבוצתיים קטנים מבוססים.** ב־ADHD קיימים הבדלים קטנים ומבוזרים בקישוריות ובפעילות, לרבות יחסי DMN-קשב, ציפייה לתגמול ומערכות בקרה. הם משתנים עם גיל, מטלה, תרופה ושיטה ואינם מאבחנים אדם.
3. **ראיות ישירות מתהוות.** בחלק מן המדגמים נמצאו תפוסת מצב, זמן שהייה, יחסים משתנים בזמן, גמישות, יציבות ייצוג, אנטרופיה או פיזיולוגיה קדם-מעידית שונים.
4. **פרשנות נתמכת.** אפשר לחקור ADHD כקושי בתצורה מתאימה ובהסדרה לאורך זמן, ולא רק כפעילות ממוצעת נמוכה.
5. **שאלה פתוחה / השערת Flow Hijacked.** קצבים נבדלים של כניסה, התמדה, יציאה בלתי רצויה, שחרור מסתגל וחזרה עשויים להסביר הטרוגניות ותגובה לטיפול. דרוש מבחן תוך-אישי פרוספקטיבי; אין זו עדיין מסקנה מבוססת במדעי המוח.

### ההקשר משנה את הנוף, לא את ממשות הפגיעה

תגמול, עניין, חידוש, דחיפות, רגש ותוצאה חברתית יכולים לשנות מה בולט, כיצד ערך עתידי מוזן וכמה מאמץ נדמה שהמשימה דורשת. המשתנים מעצבים מחדש את הסתברות הכניסה וההתמדה. השפעתם אינה ייחודית להפרעת קשב, אך עוצמת השינוי, אמינותו או מחירו עשויים להיות שונים בין אנשים ובין מצבים.

מיקוד יתר מועיל כמושג רק אם מגדירים אותו תפעולית. הוא עשוי לתאר לכידה מהירה בידי פעילות בעלת ערך גבוה, זמן שהייה ארוך במיוחד, מודעות פחותה לצרכים מתחרים, קושי להשתחרר כאשר סדר העדיפויות השתנה או אובדן זמן בדיעבד. המרכיבים אינם חייבים לנוע יחד. אדם יכול להיות שקוע באופן פורה ולעבור בזמן, או להישאר מעורב לאחר שהפעילות חדלה לשרת את המטרה הנוכחית. השאלה הקלינית היא הקצאה גמישה, לא מעמדו המוסרי של עניין עז.

ההבחנה מפרידה גם בין ביצוע לבין מחיר. תמריץ מיידי עשוי לקרב את הדיוק לנורמה במטלה קצרה ובו בזמן לדרוש עוררות שאינה בת-קיימא, ליצור תשישות חוזרת או לא להכליל למטרות רחוקות. לכן מחקר אקולוגי צריך למדוד לא רק אם הביצוע השתפר, אלא כמה זמן השיפור נמשך, מה קורה לאחר הסרת התגמול, אילו מחויבויות אחרות נדחקות והאם גדלה השליטה גם בכניסה וגם בשחרור.

### ההקשר משנה הסתברויות מעבר בלי לבטל את ההפרעה

מוטיבציה אינה נמצאת מחוץ לבקרה קוגניטיבית. ערך צפוי, דיחוי, חידוש, השלכה חברתית, אי-ודאות, עייפות ועלות הזדמנות משפיעים על הסיכוי שייצוג משימה יקבל גישה לפעולה ועל הכדאיות להגן עליו. כל אדם תלוי הקשר. השאלה המדעית היא אם הקשרים מסוימים יוצרים שינוי גדול, פחות צפוי או יקר יותר בכניסה ובהתמדה אצל חלק מן האנשים עם ADHD.

תגמול מיידי יכול לשפר ביצוע בכמה מסלולים. הוא עשוי להגדיל בולטות של רמז, לקרב תוצאה סובייקטיבית, להגביר מרחץ תגובה, להבהיר כלל או לספק משוב בכל ניסיון. מנגנונים אלה מנבאים דברים שונים לאחר הסרת התגמול. קריסה מיידיית מצביעה אולי על ייצוב של המצב הנוכחי בלבד; התמדה של מדיניות חדשה יכולה להעיד על למידה. שיפור קצר בדיוק אינו מבדיל בין האפשרויות.

גם דחיפות היא חרב פיפיות. מועד קרוב מעלה בחדות את המחיר הצפוי ומצמצם חלופות עד שהכניסה נעשית סבירה. הביצוע יכול להיות מצוין, אך להישען על עוררות של לחץ, לבטל זמן לתיקון, לפגוע בשינה ולהותיר מחיר התאוששות. היענות למועד אינה מוכיחה שאי-הכניסה הקודמת היתה בחירה; היא מראה שהנוף השתנה כאשר התוצאה נעשתה מיידיית.

יש לפרק מיקוד יתר ללכידה, שהייה, מודעות, שליטה ושחרור. מעורבות ארוכה בפעילות בעלת ערך יכולה להיות שקיעה מועילה. היא נעשית רלוונטית קלינית כאשר קשה להפנות קשב לאחר שינוי עדיפויות, כאשר

צרכים גופניים או חברתיים נעלמים מן המודעות, או כאשר מטרות דחיות חשובות נדחקות שוב ושוב. כך אפשר לחקור מיקוד יתר בלי להאדיר אותו ובלי להפוך כל ריכוז מהנה לפתולוגיה.

שינה ותזמון יממתי משנים את אותו נופך. חוסר שינה מגדיל לעיתים שונות בזמן תגובה, מחליש עיכוב, מגביר חיפוש תגמול ופוגע בזיכרון פרוספקטיבי אצל אנשים עם הפרעת קשב ובלעדיה. דחייה בשעת השינה וקושי להפסיק פעילות בערב יכולים ליצור משוב: קושי בוויסות פוגע בהתנהגות השינה, וחוסר שינה פוגע בוויסות. הערכה וטיפול צריכים למדוד את הלולאה ולא לייחס כל תנודה לאבחנה.

התלות בהקשר והפגיעה האמיתית יכולות להתקיים יחד. מנעול הנפתח רק תחת לחץ חריג עדיין אינו מהימן. אפשר להבין טיפול כהרחבת טווח התנאים הרגילים שבהם פעולה מכוונת נעשית נגישה, תוך הפחתת התלות במשבר, בחידוש או בתגמול מיידי. זהו יעד של ויסות, לא דרישה ליצרנות תמידית.

#### **מיקוד יתר נעשה מדיד כאשר כוללים שחרור**

פרדיגמה שימושית תציע שתי פעילויות מעוררות עניין שסדר העדיפות ביניהן משתנה. הראשונה מתחילה בערך פנימי גבוה ובמשוב מיידי. בהמשך רמז מודיע שהמשימה השנייה נעשתה חשובה יותר. המשתתף יכול להישאר, לעבור או לחזור. כך מפרידים מעורבות עמוקה מן היכולת להקצות קשב מחדש כאשר המטרה משתנה.

נמדדים חביון כניסה, זמן שהייה, החמצת רמז גופני או חיצוני, מודעות, זמן מעבר לאחר שינוי העדיפות וביצוע לאחר המעבר. כל מדד מייצג רכיב אחר: לכידה, התמדה, צמצום תפיסתי, שליטה, שחרור ושחזור מערך המשימה. אדם יכול להיות גבוה ברכיב אחד ונמוך באחר.

שינויי תגמול בוחנים אם הסתירה לכאורה היא שינוי בהקצאה. תמריץ מיידי למשימה משעממת עשוי לקצר כניסה בלי לשפר שחרור. חידוש יכול ללכוד במהירות ולהיחלש בחזרה. אחריות חברתית יכולה לייצב שהייה. תגמול רחוק עשוי להישאר חלש עד שמקטינים את המרחק בזמן. כל דפוס מצביע על אילוץ אחר אף שבשפה יומיומית כולם נקראים מוטיבציה.

יש להבחין גם בין מיקוד יתר לזרימה. זרימה כוללת בדרך כלל תחושת שליטה והתאמה בין אתגר למיומנות. דיווח על מיקוד יתר יכול לכלול שקיעה ללא שליטה, הישארות לאחר שינוי ערך או מחיר שלילי. המושגים חופפים אך אינם זהים. אין להפוך שקיעה יצירתית ויצרנית לפתולוגיה רק מפני שהיא עזה.

הרחבה אקולוגית יכולה למדוד, בהסכמה, פעילות מחשב ודיווחים קצרים לאורך שבועות. התוצאות יכללו חובות שנדחקו, מעברים מוצלחים, פגיעה בשינה, מחיר סובייקטיבי והאם האדם אישר בדיעבד את ההקצאה. משך אינו מספיק: ארבע שעות בפרויקט נבחר שונות מארבע שעות בפעילות שאדם רצה להפסיק.

במסגרת TSVE, מיקוד יתר עשוי להיות אגן עמוק לתצורה בעלת ערך גבוה יחד עם עלות יציאה גבוהה כאשר העדיפות משתנה. זוהי השערת Flow Hijacked, לא ממצא עצבי מבוסס. ערכה תלוי ביכולת לבבא שליטה ותפקוד טוב יותר מעניין, הרגל או עלות מעבר רגילה.

#### **תגמול משנה את בעיית הבקרה בלי לבטל את הפגיעה**

משימה מנהלית דלת עניין יכולה להשתנות כאשר היא נעשית דחופה, חדשה, בעלת השלכה חברתית או מתגמלת מיד. הערך הצפוי של פעולה עכשיו עולה ביחס לדחייה; משוב תכוף מצמצם אי-ודאות; ומועד קצר מקרב תוצאה רחוקה להווה. כניסה מהירה בתנאים אלה אינה מוכיחה שליטה רצונית נטולת חיכוך בכל התנאים.

לשינוי יש גם מחיר אפשרי. דחיפות יכולה לגייס לחץ, לצמצם חקירה, להעדיף מהירות וליצור פרץ שאינו בר-קיימא. חידוש נשחק עם חזרה, ותגמול חיצוני אינו תמיד ניתן לתחזוקה. יש לשאול איזה פרמטר השתנה—ערך צפוי, עלות מאמץ, מרחק בזמן, אי-ודאות או עוררות—ואיזה תוצא השתפר.

מיקוד יתר בוחן את הצד המשלים. שהייה ממושכת בפעילות בעלת ערך גבוה מראה שהתמדה אפשרית בתנאים מסוימים; היא אינה מראה שכניסה, תעדוף, מעבר ושחרור אמינים בין תנאים. בעדשת Flow Hijacked, תגמול ובולטות הם עיוותים מועמדים של נופך המצבים—ניסוח ניסויי נתמך, לא גאומטריה שנמדדה ישירות במוח יחיד עם ADHD.

# דופמין ונוראדרנלין כפרמטרים של בקרה

דופמין ונוראדרנלין הם מווסתי הגבר, ערך ויציבות תלויי-אזור ותלויי-מצב—לא מכלים שפשוט התרוקנו.

## מטרת החלק והגבול הראייתי

כדי להבין טיפול תרופתי בהפרעת קשב ופעלתנות יתר (ADHD; attention-deficit/hyperactivity disorder), צריך לבנות תחילה שפה מכניסטית שאינה הופכת את המוח למכל דלק. דופמין ונוראדרגלין (norepinephrine) אינם "כמות קשב" שאפשר למלא. הם משתתפים בוויסות של למידה, ערנות, ערך, נכונות להשקיע מאמץ, בחירת פעולה, יציבותם של ייצוגים בקורטקס הקדם-מצחי וההגבר שבו רשתות מגיבות לקלט. תרופות המשנות איתות קטכולאמינרגי יכולות להפחית תסמיני ADHD; עובדה זו אינה מוכיחה שבבסיס ההפרעה מצוי חסר כללי וקבוע באחד המוליכים.

בכל טענה יש להבחין בין חמש קומות:

1. **מעורבות של המטרה הפרמקולוגית:** התרופה נקשרת לנשא או לקולטן.
  2. **השפעה תאית או מקומית:** ריכוז מוליך, זרם יוני או פעילות מעגל מקומי משתנים ברקמה מוגדרת.
  3. **השפעה רשתית:** משתנות אקטיבציה, קישוריות תפקודית, שונות עצבית, תפוסת מצב או הסתברויות מעבר.
  4. **השפעה קוגניטיבית:** ביצוע בפעולה מוגדרת משתנה בתנאי מטלה מוגדרים.
  5. **השפעה קלינית:** משתנים תסמינים, תפקוד, איכות חיים או בטיחות לאורך פרק זמן בעל משמעות.
- חץ בין שתי קומות הוא ממצא ישיר רק כאשר אותו מחקר מדד את שתיהן ובנוי לקשור ביניהן. לעיתים הסיפור הביולוגי נשען על חיבור סביר בין מחקר תאי בבעלי חיים, PET בבני אדם, fMRI פרמקולוגי וניסוי קליני. החיבור עשוי להיות מדעי ורבי-ערך, אך אינו שקול למדידה רציפה אחת.

גבול הראיית

**משפט ליבה.** קטכולאמינים אינם מד דלק של קשב; הם פרמטרי בקרה תלוי-מצב במערכת מבוססת ומסתגלת.

## מעמד הראיות בחלק זה

- **ראיה מבוססת:** פרמקולוגיה משוכפלת, ניסויים קליניים או מדידה אנושית מתכנסת.
- **פרשנות נתמכת:** סינתזה התואמת כמה זרמי ראיות, אך לא נמדדה מקצה לקצה.
- **מנגנון סביר:** גשר בין מינים או בין רמות ניתוח; אין לראות בו הסבר מוכח של ADHD בבני אדם.
- **השערת Flow Hijacked:** ניסוח דינמי הניתן להפרכה שיוצג בהמשך.
- **גבול או ראיה נגדית:** ממצא המצמצם את הטענה הקודמת או מציע לה חלופה.

## 113 מדוע "ADHD הוא דופמין נמוך" הוא ניסוח בלתי מספק

הסיסמה נשמעת משכנעת מפני שהיא דוחסת שלוש עובדות נכונות למסקנה אחת שאינה מתחייבת מהן. דופמין אכן מעורב בתגמול, למידת חיזוק, פעולה ובקרה. כמה מן התרופות היעילות ביותר ל-ADHD אכן משנות איתות דופמינרגי. ובחלק ממחקרי ההדמיה המולקולרית נמצאו הבדלים הקשורים לדופמין בקבוצות מסוימות של אנשים עם ADHD. מכאן לא נובע שקיים חסר מוחי אחיד, כרוני וכלל-מערכתי שגורם לאבחנה.

מטרת טיפול אינה בהכרח מקום הפגיעה שיצר את ההפרעה. חסימת נשא הדופמין יכולה להעביר מערכת לא-ליניארית אל תחום פעולה יעיל יותר גם אם השיבוש הראשוני קשור להתפתחות רשתית, לשינה, לקולטנים, למידת תגמול, ויסות עוררות, סביבת חיים או שילוב ביניהם. שיכון חום באמצעות תרופה אינו מוכיח שהחום נגרם מחסר בתרופה; באותו אופן, יעילותו של מתילפנידאט אינה מוכיחה חסר בסיסי גלובלי בדופמין.

גם הביטוי "רמת דופמין" עמום מדי. אפשר למדוד קצב סינתזה, מאגר וזיקולרי, הסתברות שחרור, ריכוז חוץ-תאי טוני, תגובה פאזית לאירוע, צפיפות נשא, תפוסת נשא, זמינות קולטנים, זיקת קולטנים, מסלולי איתות תוך-תאיים או רגישות הרשת המקבלת. ערך גבוה במשתנה אחד יכול להתקיים לצד איתות תפקודי נמוך במשתנה אחר. פוטנציאל קשירה ב-PET אינו מבחנת מעבדה המודדת ישירות דופמין בסינפסה; הוא תלוי בליגנד, בתחרות, בזרימת דם, במודל הקינטי ובתזמון ביחס לתרופה.

ADHD הוא גם מצב הטרוגני והתפתחותי. ממוצע קבוצתי אינו מתאר בהכרח אדם יחיד, והמערכת בילדות אינה זהה לזו של מבוגר עם תסמינים מתמשכים. מין, חשיפה קודמת לתרופות, גנוטיפ, תחלואה נלווית, שינה, לחץ והקשר תגמולי יכולים למתן תגובה. בבוגרים בריאים נמצאו הבדלי מין בעלייה בדופמין בסטריאטום הגחוני לאחר מתילפנידאט — אזהרה ישירה מפני הכללה ממדגמים הנשענים בעיקר על גברים (Manza et al., 2022; PMID 34707237; doi:10.1038/s41380-021-01294-9).

הניסוח העמיד יותר הוא: **איתות קטכולאמינרגי הוא מווסת חשוב של תהליכי בקרה, תגמול ועוררות הרלוונטיים ל-ADHD; תרומתו סגולית לאזור, מובנית בזמן, תלויה בהתפתחות ושונה בין אנשים.**

המסלול מתחיל בחומצת האמינו טירוזין. האנזים tyrosine hydroxylase ממיר טירוזין ל-L-DOPA, שלב מגביל-קצב בתנאים רבים. לאחר מכן aromatic L-amino-acid decarboxylase ממיר L-DOPA לדופמין. נשא המונואמינים הוויזיקולרי VMAT2 אורז דופמין בשלפוחיות סינפטיות, מגן עליו מפירוק ומכין אותו לשחרור תלוי-פעילות. אחרי השחרור, דופמין נקשר לקולטנים, מתפזר, נקלט מחדש באמצעות נשאים או מתפרק במסלולים הכוללים catechol-O-methyltransferase ו-monoamine oxidase.

מאזן חוץ-תאי מינימלי ניתן לכתיבה כך:

$$\frac{dD_e}{dt} = R_D(t) - \frac{V_{\max,D} D_e}{K_{m,D} + D_e} - k_{\text{loss}} D_e.$$

כאן  $D_e$  הוא ריכוז הדופמין החוץ-תאי;  $R_D(t)$  הוא קצב השחרור; האיבר מסוג Michaelis-Menten מקרב פינוי רווי באמצעות נשא; ו- $k_{\text{loss}}$  מרכז דיפוזיה ואובדן שאינו רווי. זהו מודל הוראתי, לא משוואה של מטופל. הוא מראה שאותו ריכוז יכול להיווצר משחרור מוגבר, קליטה חוזרת מופחתת, שינוי בקיבולת הנשאים או שילוב שלהם. הוא גם מסביר מדוע חסימת נשא אינה פועלת ליניארית: השפעתה תלויה ביחס ההתחלתי בין שחרור, ריכוז,  $K_m$  ושפע הנשאים באזור.

השחרור עצמו מובנה בזמן. תאי מוח-אמצעי יכולים לשנות הן את קצב הירי הממוצע והן התפרצויות הקשורות לאירוע; בקצה האקסון משפיעים גם קולטנים מקומיים, אצטילכולין, גלוקטמט, ארכיטקטורת המסוף והקליטה החוזרת. "פרץ דופמין" אינו שידור אחיד לכל המוח. הוא אירוע מבוזר שמשמעותו תלויה במסלול ובאזור המטרה.

אין גוף ראיות יציב המראה שקצב סינתזה מופחת בכל המוח הוא נגע מגדיר של ADHD. הממצאים המולקולריים תלויים בגיל, היסטוריית טיפול, בחירת מדגם ושיטת ניתוח. אין בכך לומר שדופמין אינו חשוב; יש בכך לומר שעלינו לנקוב במשתנה שנמדד.

#### 115 נשא הדופמין והבדלים אזוריים בנשאים

נשא הדופמין (DAT; dopamine transporter) מפנה דופמין חוץ-תאי ביעילות רבה במיוחד בסטריאטום. מינונים טיפוליים פומיים של מתילפנידאט יוצרים תפוסה משמעותית של DAT בבני אדם, ועבודות PET הראו גם עלייה בדופמין החוץ-תאי לאחר חשיפה טיפולית (Volkow et al., 1998, doi:10.1176/ajp.155.10.1325, PMID 9766762; Volkow et al., 2001, doi:10.1523/JNEUROSCI.21-02-J0001.2001, PMID 11160455). אלה ממצאים ישירים על פעולת התרופה; הם אינם הוכחה לכך שלכל אדם עם ADHD יש עודף DAT או חסר בדופמין לפני הטיפול.

מודל קשירה חד-אתרי פשוט הוא

$$O(C) = \frac{C}{C + K_d},$$

כאשר  $O$  הוא החלק היחסי של המטרות התפוסות,  $C$  הוא ריכוז התרופה החופשית באתר ו- $K_d$  הוא קבוע דיסוציאציה בשיווי משקל. כבר במודל הפשוט הקשר בין מינון לתפוסה אינו ליניארי. מינון פומי זהה אף אינו מבטיח ריכוז מוחי זהה, משום שספיגה, מטבוליזם, תכשיר, תזמון, מסת גוף ואינטראקציות משתנים. לגבי אמפטמין, הפועל גם כסובסטרט של נשאים, מודל שיווי-משקל זה חלקי עוד יותר.

הארגון האזורי משנה את משמעות הפינוי. בקורטקס הקדם-מצחי צפיפות DAT נמוכה יחסית, ונשא הנוראדרנלין (NET; norepinephrine transporter) מסלק גם חלק מן הדופמין. לכן מעכב NET יכול להעלות דופמין קדם-מצחי בלי ליצור את אותה השפעה דופמינרגית סטריאטלית של תרופה המעורבת בעוצמה ב-DAT. המשפט "מעלה דופמין" אינו הופך תרופות לשוות-ערך.

גם המטרה יכולה להסתגל לחשיפה ממושכת. במחקר קטן, פתוח ולא אקראי, טיפול במתילפנידאט במשך 12 חודשים נקשר לעלייה של כ-24% בזמינות DAT סטריאטלית; המחברים הציעו ויסות-מעלה מפצה (Wang et al., 2013; doi:10.1371/journal.pone.0063023; PMID 23696790). משמעותה התפקודית של העלייה לא הוכחה וקשה לפרש קשירה אחרי חשיפה כרונית. אך המסר העקרוני חד: הפעולה האקוטית של מולקולה והסתגלות המערכת לחשיפה חוזרת הן שאלות שונות.

נהוג לחלק קולטני דופמין לשתי משפחות. משפחת הקולטנים דמויי D1 כוללת בעיקר D1 ו-D5; משפחת הקולטנים דמויי D2 כוללת D2, D3 ו-D4. המשפחות שונות בצימוד לחלבוני G, במיקום תאי, בזיקה, בתפוצה ובמסלולי האיתות. לכן אין ל"הפעלת דופמין" סימן אחיד. היא יכולה לייצב הרכב עצבי אחד, לדכא אחר, לשנות פלסטיות, להזיז סף פעולה או לשנות את השפעת הערך על הבקרה.

גירוי מתון של D1 במעגלים קדם-מצחיים עשוי לחדד ייצוג מתמשך: לחזק פעילות רלוונטית ולהפחית פעילות מתחרה. גירוי נמוך מדי עלול להשאיר את הייצוג חלש; גירוי גבוה מדי עלול לקבע יתר על המידה או לדכא מידע הדרוש לעדכון גמיש. זהו בסיס תאי חשוב ליחס בצורת U הפוכה. אולם הראיות המדויקות ביותר מגיעות במידה רבה מניורופיזיולוגיה ופרמקולוגיה בבעלי חיים, ולא ממניפולציה ישירה של קולטנים בבני אדם עם ADHD. זהו גשר מכניסטי מבוסס, לא נגע תאי מוכח לכלל האבחנה.

לקולטנים דמויי D2 תפקידים מרכזיים בלמידה סטריאטלית, בבחירת פעולה ובמוטיבציה, אך המשפחה כוללת קולטנים קדם-סינפטיים ובתר-סינפטיים. זמינות D2 בהדמיה מולקולרית אינה מד ישיר של "מוטיבציה". במחקר PET-fMRI בבוגרים בריאים, הבדלים בהשפעה הקשבת של מתילפנידאט נקשרו יותר ליחס הבסיסי בין זמינות D1 לבין D2/3 מאשר לגודל העלייה בדופמין בעקבות התרופה; שינוי באקטיבציה קורטיקלית עקב אחר שינוי בביצוע (Manza et al., 2025; doi:10.1073/pnas.2423785122; PMID 40127280). אין להשליך את הממצא ישירות ל-ADHD, אך הוא מפרך שרשרת פשוטה של "יותר דופמין = יותר תועלת".

### 117 **שלושת המסלולים: מזוקורטיקלי, מזולימבי וניגרו-סטריאטלי**

**המסלול המזוקורטיקלי** מחבר באופן רחב אזורי מוח-אמצעי לקורטקס קדם-מצחי ואסוציאטיבי. הוא משתתף בזיכרון עבודה, שימור כלל, נכונות למאמץ ובקרה גמישה. שינוי קטכולאמינרגי יכול לייצב ייצוג משימה בלי להעלות בהכרח את האקטיבציה הממוצעת; לעיתים יעילות תיראה דווקא כפחות פעילות לאותה תוצאה.

**המסלול המזולימבי**, לרבות השלכות לסטריאטום הגחוני ולמערכות לימביות, תורם לחיזוי תגמול, בולטות תמריצית, למידה ונמרצות פעולה. ממצאי תגמול ב-ADHD אינם אחידים: יש להבחין בין ציפיה, קבלה, החמצה, דיחוי ואי-ודאות, וכן בין קבוצות עם תחלואה נלווית והיסטוריית טיפול שונה. העובדה שקשב נעשה זמין יותר כאשר המשימה מיידית, חדשה או בעלת משמעות אינה הוכחה שהאדם "יכול אם הוא רק רוצה"; התגמול משנה את בעיית הבקרה עצמה.

**המסלול הניגרו-סטריאטלי** מקשר בעיקר את substantia nigra לסטריאטום הגבי, ומשתתף בבחירת פעולה, תזמון, רצפים, תנועה והרגל. הוא רלוונטי ל-ADHD משום שההפרעה כוללת גם פעילות מוטורית ותזמון תגובה, ומשום שמעורבות DAT בסטריאטום גבוהה. עם זאת, ADHD אינו נגע ממוקד במסלול זה, ושינוי מוטורי אינו מסביר לבדו תועלת קלינית.

שלושת הכינויים הם מפות עזר, לא צינורות סגורים. הם מקיימים יחסי גומלין עם קורטקס, תלמוס, מוחון, היפוקמפוס וגזע המוח. הצגת דופמין כ"חומר התגמול" בלבד משמיטה פעולה ולמידה; הצגתו כ"חומר המיקוד" משמיטה ערך, תזמון ומצב.

### 118 **איתות טוני ואיתות פאזי**

ההבחנה בין איתות טוני לאיתות פאזי מועילה כמודל. איתות טוני מתאר תנאי רקע איטיים יחסית; איתות פאזי מתאר שינוי הקשור לאירוע, לעיתים התפרצות או השהיה. שתי הסקאלות תלויות זו בזו: מצב הרקע משנה קולטנים עצמיים ואת עוצמתה היחסית של תגובה חולפת, ואי-ודאות או היסטוריית תגמול משנות את התגובה לאירוע.

בלמידת חיזוק, שגיאת חיזוי תגמול ניתנת לכתיבה כך:

$$\delta_t = r_t + \gamma V(s_{t+1}) - V(s_t),$$

כאשר  $r_t$  הוא התגמול שהתקבל,  $V(s_t)$  הוא הערך העתידי הצפוי במצב  $s_t$ , ו- $\gamma \in [0, 1]$  הוא מקדם היוון. פעילות דופמינרגית במוח-האמצעי נקשרת לכמויות הדומות ל- $\delta_t$  בפרדיגמות מוגדרות. אין לזהות דופמין עם הסקלר הזה: תאים ומסלולים שונים מגיבים גם לתנועה, חידוש, מאפיינים חושיים ומצב מוטיבציוני.

השערות רלוונטיות ל-ADHD כוללות ייצוג חלש יותר של תוצאות מאוחרות, עדכון ערך רועש, נמרצות נמוכה לפעולה שתוצאתה רחוקה, או לכידה מוגברת בידי חלופה בולטת. מחקרים בבני אדם כמעט שאינם מודדים במקביל דופמין טוני ופאזי, מצב רשת דינמי והתמדה בחיי היומיום. לכן טענות על "חסר טוני ופיצוי פאזי" הן תיאוריה כל עוד לא נמדדו ישירות באוכלוסייה ובמטלה הנדונות.

תגמול אינו תוספת חיזונית לקוגניציה. הוא אחד המשתנים שבאמצעותם מערכת חיה מקצה מאמץ. תועלת צפויה, דיחוי, איזודאות, עלות הזדמנות ועלות מאמץ משפיעים על התחלת פעולה ועל המשכה. ערך פעולה סכמטי הוא

$$Q(a, s) = \mathbb{E} \left[ \sum_{k=0}^{\infty} \gamma^k r_{t+k} \mid s_t = s, a_t = a \right] - \kappa E(a, s),$$

כאשר  $E(a, s)$  היא עלות המאמץ הצפויה ו- $\kappa$  הוא משקלה הסובייקטיבי. אין הטענה שהמוח מחסר בפועל שני מספרים בגרעין אחד. המשוואה מבהירה מדוע דיחוי, עייפות, איזודאות וחיכוך משימתי יכולים לשנות מעורבות גם כשהיכולת האינטלקטואלית אינה משתנה.

דופמין נקשר ללמידת חיזוק ולנמרצות, ונוראדרנלין לעוררות, איזודאות ותגובתיות. ב-ADHD נמצאו בממוצע שינויים בהיוון תלוי-דיחוי ובציפייה לתגמול, אך אלה אינם אוניברסליים ואינם ייחודיים לאבחנה. תגמול יכול לצמצם הבדלי ביצוע; הדבר מראה שהמערכת רגישה לתנאים, ולא שהקושי הוא החלטה מוסרית.

גם תרופות אינן "מגבירות רצון" באופן כללי. במחקר קטן בילדים ובמתבגרים, שלושה חודשי OROS מתילפנידאט העלו פעילות בגרעין האקומבנס ובתלמוס בעיבוד תגמול נמוך לכיוון קבוצת הביקורת; האפקט היה סגולי לתנאי התגמול הנמוך (Mizuno et al., 2013; doi:10.1016/j.nicl.2013.03.004; PMID 24179790). במחקר מוצלב ראשוני במבוגרים, שיפור תחת ליסדקסאמפטמין השתנה יחד עם עלייה בפעילות באזורי למידת תגמול (Newcorn et al., 2024; doi:10.1016/j.jpsychires.2023.11.037; PMID 38101205). אלה תומכים במנגנון רגיש-תגמול, לא ב"מרכז קשב" יחיד.

## 120 הגרעין הכחול ונוראדרנלין

מקורו של רוב הנוראדרנלין במוח הקדמי הוא הגרעין הכחול (LC; locus coeruleus), גרעין קטן בגזע המוח בעל השלכות רחבות. מודל ההגבר המסתגל של Aston-Jones ו-Cohen מבחין בין מצבי פעילות: פעילות טונית מתונה לצד תגובות פאזיות תלויות-משימה יכולה לתמוך בניצול מדיניות קיימת; פעילות טונית גבוהה יותר ותגובה פחות בררנית עשויות ללוות סריקה, מוסחות או חקירה. המדידה הישירה של LC ב-ADHD בבני אדם עדיין מוגבלת, ולכן מדובר במסגרת מערכתית חשובה אך לא במנגנון אבחנתי מוכח (Aston-Jones & Cohen, 2005; doi:10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709; PMID 16022602).

נוראדרנלין יכול לשנות הגבר. נניח שאוכלוסייה עצבית ממירה קלט  $h$  באמצעות

$$y = \sigma(g(h - \vartheta)),$$

כאשר  $\sigma$  היא פונקציה רוויה,  $g$  הוא ההגבר ו- $\vartheta$  הוא הסף. עלייה ב- $g$  מחדדת תגובה סמוך לסף, אך יכולה גם להגביר קלט לא רלוונטי או להביא לרוויה. אם הייצוג הפעיל מתאים למשימה, הגבר גבוה יותר עשוי לייצבו; אם הבולטות כבר נלכדה באירוע מסיח, אותו הגבר עלול להעמיק דווקא את המצב הלא-מתאים.

לכן "יותר נוראדרנלין משפר מיקוד" אינו ניסוח מספק. המשמעות תלויה ברמת העוררות הטונית, בקולטנים, באזור ובמטלה. LC-NE עשוי להשתתף בערנות, בתגובה לחידוש, ביכולת להיקטע ובהחלטת המערכת להישאר במשימה או לעזוב אותה. ניסוי חזק יצטרך למדוד באותו אדם פיזיולוגיה רגישה ל-LC, תצורת רשת משתנה בזמן, הפרעות וביצוע.

## 121 איתות אלפא-2A במיקרו-מעגלים קדם-מצחיים

קולטן אלפא-2A בתרסינפטי מספק אחד המנגנונים התאיים הברורים בתחום. בקורטקס הקדם-מצחי של פרימטים, הפעלתו יכולה לעכב cAMP ולסגור תעלות HCN סמוך לסינפסות חוזרות. בכך פוחתת זליגת זרם מקומית (shunting) ויכולה להתחזק פעילות מתמשכת השומרת מטרה לאורך שהיה. Wang ועמיתיו הדגימו את מסלול cAMP-HCN ברשתות זיכרון עבודה קדם-מצחיות (Cell, 2007; doi:10.1016/j.cell.2007.03.015; PMID 17448997).

איבר זרם סכמטי הוא

$$I_{\text{HCN}} = \bar{g}_{\text{HCN}} m(cAMP, V)(V - E_{\text{HCN}}),$$

כאשר  $\bar{g}_{\text{HCN}}$  הוא המוליכות המרבית,  $m$  מתאר את פתיחת התעלה כתלות ב-cAMP ובמתח, ו- $E_{\text{HCN}}$  הוא פוטנציאל ההיפוך. זהו ייצוג סכמטי ואינו מודל מדורי מלא.

גואנפצין הוא אגוניסט בעל בררנות יחסית לאלפא-2A. הוא אינו "מוסיף נוראדרנלין"; הוא מפעיל קולטן ובה בעת מפחית חלק מן הפלט הסימפטי. זו אחת הסיבות לכך שהוא יכול לחזק ויסות ולצד זאת לגרום לישנוניות, לברדיקרדיה או ללחץ דם נמוך. הראיה התאית חזקה, אך אין להסיק ממנה שנוצר "נרמול" של רשת מוחית בקנה מידה רחב או של מנגנון מעבר יחיד אצל כל ילד.

#### 122 איתות אלפא-1 ובטא בתנאי לחץ

הזיקה השונה של קולטנים יוצרת תלות במצב. ברמות נוראדרנלין מתונות, קולטני אלפא-2A בעלי זיקה גבוהה יכולים לתמוך בייצוג קדם-מצחי. בעוררות או לחץ גבוהים יותר מגויסים ביתר שאת קולטני אלפא-1 ובטא בעלי זיקה נמוכה יותר, והבקרה הקדם-מצחית עלולה להיחלש לטובת תגובה מהירה, הרגלית או מונחית-בולטות. גם דופמין מציג קשר לא-ליניארי דומה דרך D1. עקרון זה נשען על ספרות לחץ וקורטקס קדם-מצחי; הוא אינו ייחודי ל-ADHD.

המנגנון מסביר מדוע אותה חשיפה תרופתית יכולה לסייע ביום אחד ולהיות מופרזת ביום אחר. לחץ, חוסר שינה, כאב, קפאין ותחלואה נלווית יכולים להזיז את נקודת העבודה עוד לפני נטילת התרופה. תוספת קבועה  $\Delta z$  משפרת ביצוע אם המערכת נמצאת מתחת לנקודת המיטב, אך עלולה להזיק אם היא כבר מעליה. לכן העלאת מינון אינה אסטרטגיה מונוטונית.

יש כאן גם גבול אבחנתי. לחץ חריף, חרדה וחסר שינה יכולים להפיק קושי בריכוז דרך קטכולאמינים ובקרה קדם-מצחית בלי להיות ADHD. מנגנון משותף לתסמין אינו זהות בין הפרעות. יש להפריד בין נטייה התפתחותית לבין מצב זמני המחמיר אותה או מחקה אותה.

#### 123 קטכולאמינים, יחס אות לרעש ובקרת הגבר

הביטוי יחס אות לרעש (SNR; signal-to-noise ratio) עלול להטעות: המוח אינו מקבל תגית אובייקטיבית המציינת מהו אות ומהו רעש. זיכרון ספונטני הוא רעש בזמן הגהה, אות בזמן תכנון אוטוביוגרפי, ואולי התראה חיונית בזמן סכנה. קטכולאמינים משנים את ההגבר, העמידות והתחרות של ייצוגים; הם אינם מציינים מה ראוי להיות רלוונטי.

בקירוב ליניארי מקומי,

$$\dot{\mathbf{x}} = A\mathbf{x} + B\mathbf{u} + \eta, \quad \mathbf{y} = C\mathbf{x},$$

כאשר  $\mathbf{x}$  הוא וקטור מצב עצבי,  $\mathbf{u}$  הוא קלט המשימה ו- $\eta$  היא הפרעה פנימית וחיצונית. תרופה יכולה לשנות צימוד אפקטיבי  $A$ , הגבר קלט  $B$ , קווריאנציה של רעש  $\Sigma_\eta$  או מיפוי תצפית  $C$ . המשפט "התרופה משפרת יחס אות לרעש" אינו אומר איזה מן האיברים השתנה ואינו מתאר רוויה ואי-ליניאריות.

פרשנות נתמכת היא שמודולציה קטכולאמינרגית מתונה יכולה לשפר נאמנות ויציבות של ייצוגים רלוונטיים ולשנות את ערכה המוטיבציוני של השלמת פעולה. ראיות ישירות מראות שתרופות ממריצות משפרות בממוצע שונות בזמן התגובה ותסמיני ליבה, ושמחקרי הדמיה מסוימים מוצאים שינוי באקטיבציה ובקישוריות. אולם מחקרים מעטים מודדים יחד מולקולה, דינמיקה רשתית והתנהגות בהספק סטטיסטי מספק.

הסיסמה "נוראדרנלין מגביר אות ודופמין מפחית רעש" נקייה מדי אנטומית. לשני המוליכים קולטנים רבים, שניהם פועלים בקורטקס הקדם-מצחי, ושניהם משפיעים על מערכות מבוזרות. המושג העמיד הוא הגבר דינמי, לא מילון של מוליך אחד-תפקיד אחד.

#### 124 יחס בצורת U הפוכה והשפעות תלויות-מצב

אין עקומת U הפוכה אחת לכל הקוגניציה. פעולות שונות עשויות לדרוש נקודות מיטב שונות: מצב שתומך בשימור יציב עלול לפגוע בעדכון גמיש; מצב שמאיץ תגובה עלול להגדיל טעויות אימפולסיביות; מצב שמספיק לערנות ביום עלול לפגוע בשינה בלילה. נקודת העבודה תלויה בעומס, שעת יום, חוב שינה, לחץ, הורמונים, מזון, תרופות נוספות ומיומנות נלמדת. הסינתזה המשפיעה של D'Esposito ו-Cools הבהירה מדוע גם חסר וגם עודף עלולים לפגוע בקוגניציה קדם-מצחית, ומדוע קו הבסיס הוא חלק מן התוצאה (2011; doi:10.1016/j.biopsych.2011.03.028; PMID 21531388).

קירוב ריבועי מקומי סביב מיטב הוא

$$P(z) \approx P(z^*) - \frac{q}{2}(z - z^*)^2, \quad q > 0,$$

כאשר  $z$  הוא ציר יעיל של מצב קטכולאמינים-עוררות ו- $z^*$  היא נקודת מיטב התלויה באדם ובמטלה. אין זו עקומת מינון קלינית. מינון מתמפה באופן לא-ליניארי לחשיפה מוחית, והחשיפה משנה דופמין ונוראדרנלין באופן שונה בין אזורים. המשוואה אומרת רק שגם חוסר וגם עודף יכולים להיות יקרים. אפשר לכתוב שינוי בתוצאה  $j$  כך:

$$\Delta Y_j = P_j(z_0 + \Delta z(d, t)) - P_j(z_0),$$

כאשר  $z_0$  הוא המצב ההתחלתי,  $d$  המינון ו- $t$  הזמן מן הנטילה. שני אנשים עם אותה אבחנה ואותה חשיפה פלזמטית יכולים לקבל  $\Delta Y_j$  שונה, מפני שמצבם הבסיסי, נקודת המיטב או רגישות הרשת שונים. לכן תלות בקו בסיס אינה "רעש" סביב האפקט; היא חלק מן האפקט.

מטא-אנליזת רשת של מינון-השפעה מ-2026 מצאה עקומות ממוצעות ורמות רוויה משוערות לכמה סוגי תרופות, עם אי-ודאות רחבה במינונים גבוהים (PMID 42134365; doi:10.1016/S2215-0366(26)00091-X; Nourredine et al.). נקודת רוויה באוכלוסייה אינה יעד אישי ואינה הוכחה למנגנון התאי של U הפוכה.

## 125 מנגנון תרופתי אינו הוכחה לסיבת ההפרעה

הסבר סיבתי של הפרעה צריך לתאר כיצד התסמינים מתפתחים, מדוע הם מתמידים, מדוע הם משתנים עם הקשר וכיצד הם מתקבצים עם תופעות נוספות. מנגנון של תרופה עונה על שאלה אחרת: איזו מטרה מעורבת בחשיפה מסוימת ואילו שינויים עוקבים אחריה. טיפול יכול לפעול במורד הזרם של סיבות שונות.

נניח ש- $G$  הוא סיכון התפתחותי גנטי,  $E$  הוא סביבה וניסיון,  $N$  הוא ארגון רשת,  $S$  הם תסמינים,  $D$  היא חשיפה לתרופה ו- $M$  היא מעורבות המטרה המולקולרית. גרף סיבתי סביר כולל  $G, E \rightarrow N \rightarrow S$  וגם  $G, E \rightarrow N \rightarrow S \rightarrow D$ . העובדה ששינוי  $D$  משנה את  $S$  דרך  $M$  אינה מזהה אם  $G$  או  $E$  פעלו מלכתחילה דרך  $M$ . נקודת בקרה במורד הזרם יכולה להיות טיפולית מאוד בלי להיות מקור ההפרעה.

אם תרופה עוזרת, אין בכך הוכחה לחסר מולד. אם אינה עוזרת, אין בכך הפרעה של ADHD. התגובה תלויה במינון, תכשיר, התמדה בנטילה, תחלואה נלווית, מדד התוצאה, מצב התחלתי ואפשרות שמטרה טיפולית אחרת רלוונטית יותר.

## 126 מן המולקולה לרשת: מה נמדד ומה הוסק

| ביטחון                                               | מה עדיין מוסק                                                         | מה נמדד ישירות                                                       | הגשר                                                |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| גבוה למעורבות המטרה; נמוך יותר לתרגום רשת            | מסלול סינפטי מדויק בכל רשת                                            | חשיפה וקשירת נשא ב-PET                                               | מתילפנידאט פומי → תפוסת DAT סטריאטלית               |
| בינוני-גבוה להשפעה סטריאטלית אנושית                  | מקור אזורי ותיווך תועלת באדם                                          | displacement של ליגנד בתנאים מוגדרים                                 | מתילפנידאט → דופמין חוץ-תאי                         |
| חזק פרה-קלינית; גשר עקיף                             | גודל מקביל ותיווך קליני ב-ADHD אנושי                                  | מיקרודיאליזה (microdialysis) בבעלי חיים                              | אטומוקסטין → דופמין קדם-מצחי                        |
| מנגנון מקומי חזק; רשת רחבה דלה מוגבל-בינוני והטרוגני | מעבר בין מצבי רשת בבני אדם מסלול קטכולאמינרגי סגולי ועמידות לאורך זמן | פיזיולוגיה תאית וקדם-מצחית בפרמיטים אקטיבציה וקישוריות במדגמים קטנים | גואנפצין → סגירת HCN דרך cAMP תרופה → שינוי DMN/FPN |
| חזק לטווח קצר; חלקי לטווח ארוך                       | החלמה מלאה ותפקוד ארוך-טווח                                           | דירוגים בניסויים אקראיים                                             | תרופה → הפחתת תסמינים                               |

תכנון עתידי חזק יושלב פרמקוקינטיקה, PET או סמן מולקולרי, הדמיה דינמית אמינה, מטלות חישוביות, התנהגות אקולוגית ותפקוד אורכי. עד אז יש לסמן בבירור היכן מחקר אחד מסתיים והחיבור התיאורטי מתחיל.

בבול הראיות

**סיכום חלק X.** דופמין ונוראדרנלין מסייעים לקבוע הגבר, יציבות, רגישות לערך ורגישות להפרעה של מצבים קוגניטיביים. ADHD אינו מבוסס כחסר כללי באחד מהם. התמונה העמידה היא ויסות קטכולאמינרגי הטרוגני המשוקע בהתפתחות, ברשתות ובהקשר.

## קטכולאמינים מווסתים תנאי פעולה

לדופמין ולנוראדרנלין אין משמעות פסיכולוגית יחידה. השפעתם תלויה במשפחת הקולטן, בריכוז, באזור, בסוג התא, בדפוס הירי, בצפיפות הנשאים, במצב הבסיס ובדרישת המשימה. במעגלים קדם-מצחיים הם יכולים לשנות יציבות חוזרת, עמידות למסיחים, הגבר ועדכון בזיכרון העבודה. במערכות סטריאטליות ומוח-אמצעיות הם משתתפים בלמידה, מרץ, טעות ניבוי, בחירת פעולה ורגישות לדיחוי. הפעולות חופפות אך אינן ניתנות לצמצום לכמות אחת.

מטפורת היחס דמוי האות האנגלית יו ההפוכה מועילה רק כקירוב מקומי. המצב המיטבי לשמירת כלל עשוי להיות שונה מן המצב המיטבי לעדכון גמיש; אותו מינון או מצב עוררות יכולים לשפר פעולה אחת ולפגוע

באחרת. ממוצע קבוצתי עלול להסתיר תגובות התלויות בנקודת מוצא ובמשימה. גם האבחנה בין איתות טוני לפאזי היא הבחנה מושגית שמדידתה בבני אדם עקיפה ותלויה בשיטה.

האמירה "דופמין נמוך" דוחסת את המורכבות לחסר גלובלי מטעה. הראיות תומכות במעורבות קטכולאמינית וביעילות תרופות המשנות איתות דופמין ונוראדרנלין. הן אינן מוכיחות שלכל אדם יש דופמין נמוך באופן אחיד בכל המוח, שדופמין מסביר את מלוא התופעה או שתגובה טובה לתרופה מוכיחה אטיולוגיה. מעורבות מולקולרית משנה תנאי בקרה; היא אינה מזהה סיבה יחידה.

### **קטכולאמינים משנים משטר פעולה, לא מד דלק יחיד**

דופמין ונוראדרנלין משפיעים על קוגניציה באמצעות מנגנונים תלויי קולטן, אזור וזמן. סינתזה, אחסון בשלפוחיות, שחרור, קליטה חוזרת ופירוק הם שכבה אחת; פיזור קולטנים ואיתות תוך-תאי הם שכבה נוספת; מצב המעגל, עוררות בסיסית ודרישת המשימה קובעים מה עושה השינוי המולקולרי. תרופה יכולה להעלות זמינות חוץ-תאית בלי ליצור עלייה אחידה באיתות בכל סינפסה או תפקוד פסיכולוגי.

בקורטקס הקדם-מצחי, איתות קטכולאמיני מתון יכול לחזק פעילות חוזרת הרלוונטית למשימה ולהפחית השפעת מסיחים. פעולת קולטנים אדרנרגיים מסוג אלפא-2 וקולטני דופמין ממשפחת D1 משמשת לעיתים להסבר הייצוב, אך היחס אינו מונוטוני. מעט מדי מודולציה משאירה ייצוג חלש; יותר מדי עלול לצמצם גמישות, לפגוע בזיכרון עבודה או להעדיף דפוסי תגובה הקשורים ללחץ. צורת U ההפוכה היא משפחה של משטחי תגובה מקומיים, לא עקומה אחת לכל האדם.

הלוקוס קורולאוס מוסיף ממד זמני. איתות נוראדרנרגי טוני ופאזי נקשר לעוררות, הגבר, אי-ודאות, הכוונה מחדש והאיזון בין חקירה לניצול. מדדים אנושיים כמו קוטר אישון הם עקיפים ונקבעים בידי גורמים רבים, ודימות אינו מפריד כל דפוס ירי. אפשר לשאול אם טיפול משנה הגבר או מעבר מצב, אך יש לקשור את המונחים למדידה ולא להסיק אותם מן היעד התרופתי.

בסטריאטום דופמין תורם לשגיאת חיזוי, למידה, בחירת פעולה, מרץ ושקלול תוצאה דחוייה. אזורים גחוניים וגביים משתתפים בלולאות שונות, וקולטני D1 ו-D2 אינם פשוט קודים של "יותר" ו"פחות" מוטיבציה. המסלולים המזוקורטיקלי, המזולימבי והניגרוסטרילי חופפים באנטומיה ובתפקוד; אין להפוך אותם לצינורות נפרדים של קוגניציה, הנאה ותנועה.

גם השפה הטונית-פאזית מועילה אך מועדת להגזמה. דימות מולקולרי יכול לאמוד זמינות קולטן, כושר סינתזה, קשירת נשא או דחיקה בפרוטוקול מוגדר; הוא אינו מד רציף של דופמין סינפטי בחיי היום-יום. ערכים היקפיים אינם מדווחים על איתות אזורי במוח. שונות גנטית ומדדי נשא יכולים לכוון השערה, אך אינם קובעים רמת מוליך עצבי קבועה לאדם.

לכן המשפט "הפרעת קשב היא דופמין נמוך" נכשל כטענה סיבתית. הראיות תומכות במעורבות קטכולאמינית, בנטייה התפתחותית מבוזרת ובתועלת קלינית של תרופות המשנות איתות דופמין ו/או נוראדרנלין. הן אינן מוכיחות חסר דופמין כללי אצל כל אדם, נגע מולקולרי ייחודי או בדיקה אבחונית. תגובה לממריץ מראה ששינוי המערכת יכול להועיל; היא אינה מוכיחה שבמצב הלא מטופל חסרה כמות כימית אחת.

גם הגשר לרשתות חייב להיות אמפירי. מודולציה קטכולאמינית עשויה לשנות יחס אות לרעש, יציבות של מצב בקרה, שקלול בולטות, למידה ורגישות להפרעה. מנגנון מולקולרי אינו מזהה אוטומטית מתווך רשתי, ושינוי בדימות אינו מתווך אוטומטית שיפור. נדרשים מדדי חשיפה, תזמון משימה, תוצא התנהגותי ועדיף גם ניגוד בתוך אדם בין מינונים או מצבי טיפול.

המבט הרב-שכבתי מסביר שונות קלינית בלי מסתורין. מצב בסיס, מינון, תכשיר, מטבוליזם, שינה, תחלואה נלווית ומשימה יכולים להזיז את האיזון בין ייצוב לנוקשות, רגיעה לסדציה או התחלה משופרת להתמד יתר. היעד אינו פעולה קטכולאמינית מרבית אלא משטר נסבל המשפר תפקוד משמעותי.

### **מן המינון אל ההתנהגות דרך משטח תגובה תלוי-מצב**

מינון אינו קואורדינטה ישירה של קוגניציה. הוא יוצר חשיפה משתנה בזמן התלויה בתכשיר, ספיגה, מטבוליזם, מצב גופני והיענות. החשיפה פוגשת איתות בסיסי, פיזור קולטנים, עוררות ומשימה. המשטח שנוצר יכול לשפר פעולה אחת, להשאיר אחרת ללא שינוי ולפגוע בשלישית. "מינון מיטבי" קיים רק ביחס לתוצאות ולזמנים שהוגדרו.

נבחין בין שמירה לעדכון. יציבות חוזרת חזקה מגינה על מטרה מפני מסיח, אך יציבות עודפת מקשה להחליף כלל שאיבד תוקף. נקודת הפעולה הרצויה להגהה ממושכת אינה בהכרח הנקודה הרצויה לפתרון בעיה גמיש. אם ניסוי מערבב את שני השלבים, שיפור אמיתי ומחיר אמיתי יכולים לבטל זה את זה. יש לפרק פעולות לפני שמתארים תועלת קוגניטיבית כללית.

אותה שונות קיימת בין אזורים. ריכוז בפלזמה אינו מבטיח שינוי שווה בקורטקס קדם-מצחי ובסטריאטום. צפיפות נשאים, פינוי מקומי, תפוסת קולטנים ופעילות מעגלים שונים. העלאת דופמין קורטיקלי בעקיפין באמצעות חסימת נשא נוראדרגלין באטומוקסטין אינה זהה לשחרור הקשור לאמפטמין; אגוניזם אלפא-2A אינו משחזר פרמקולוגיה של ממריץ.

תלות בנקודת מוצא אינה מטרד סטטיסטי. חוסר שינה, חרדה, לחץ, טיפול קודם ושונות מטבולית מזיזים את תחילת משטח התגובה. שיפור ממוצע יכול להכיל תועלת גדולה, אפס ותגובה שלילית. לכן טיטרציה בתוך אדם עם מדדים תפקודיים חוזרים מועילה קלינית יותר מן ההנחה שממוצע אוכלוסייה מזהה נקודת מיטב אישית.

מחקר מנגנון יכול לאמוד חשיפה ולא רק מינון רשום, לדגום כמה פעולות קוגניטיביות ולמדל אינטראקציה לא-ליניארית עם מצב הבסיס. התוצאה לא תהיה "הדופמין עלה והקשב השתפר" אלא מפה מותנית: תחת חשיפה והקשר אלה, פעולה זו השתנתה במידה זו ובאי-ודאות זו. כאן פרמקולוגיה מולקולרית פוגשת דינמיקה רשתית בלי לצמצם אותה.

גם בטיחות שייכת לאותו משטח. תיאבון, שינה, לחץ דם, דופק, חרדה, עצבנות, הפעלת מצב רוח ואירוע פסיכיאטרי נדיר יכולים להציג יחסי מינון וזמן אחרים מן התועלת. האופטימיזציה כפופה לאילוצים: מחפשים תפקוד משמעותי תחת סבילות וסיכון מתקבלים, לא פעולה קטכולאמינית מרבית.

#### **קטכולאמינים מכוונים כמה פעולות בעת ובעונה אחת**

השפעה קטכולאמינית תלויה בקו הבסיס האזורי, במעורבות קולטן או נשא, בדינמיקת השחרור, בדרישת המשימה ובעוררות. אותה חשיפה יכולה לשפר הגנה מפני מסיחים, להשאיר תכנון זמן ללא שינוי ולהקשות על עדכון גמיש. לכן "יותר דופמין" מנבא מעט מדי; טענה מנגנונית צריכה לציין מוליך, יעד, אזור, קנה זמן, פעולה קוגניטיבית וטווח שבו צפויה תועלת.

הקורטקס הקדם-מצחי נשען על פעילות חוזרת השומרת ייצוגים בהיעדר קלט. איתות נוראדרגרי דרך קולטני אלפא-2A ואיתות דופמינרגי דרך קולטני D1 יכולים בתנאים מסוימים לחזק את הייצוג הרלוונטי ולהחליש קלט מתחרה. אך היחס תלוי מינון ומצב: לחץ או עוררות גבוהה משנים את נקודת הפעולה, וייצוב מוגזם עלול לפגוע בגמישות.

בסטריאטום דופמין משתתף בלמידת חיזוק, בחירת פעולה, מרץ ושקלול תוצאה דחוייה. אות פאזי הקשור לשגיאת חיזוי אינו זהה לרמת רקע טונית, ושניהם אינם נמדדים ישירות באמצעות אות BOLD. גם תפוסת נשא ב-PET אינה מספרת לבדה מה התרחש בסינפסה בזמן משימה. כל שיטת מדידה מספקת היטל אחר של השרשרת.

הנוראדרגלין מן הלוקוס קורולאוס קשור לעוררות, להגבר, לאי-ודאות ולמעבר בין חקירה לניצול. תגובה פאזית לרמז משמעותי יכולה לשפר ברירה, בעוד עוררות טונית גבוהה מדי עשויה להגביר מוסחות. היחסים הללו מספקים מודלים כלליים של בקרה; הם אינם מוכיחים פרופיל יחיד האחד אצל כל אדם עם ADHD.

מכאן נובע משטח תגובה ולא מד חסר. ציר אחד יכול לייצג חשיפה לתרופה, אחר עוררות בסיסית, ושלישי את הפעולה הנדרשת. נקודת מיטב לשמירה ממושכת על כלל אינה בהכרח נקודת מיטב להחלפה מהירה. הבדלים במטבוליזם, שינה, חרדה והיסטוריית טיפול מזיזים את נקודת ההתחלה. ממוצע קבוצתי יכול להכיל תועלת, אפס ומחיר בו-זמנית.

מחקר מנגנון טוב מודד חשיפה לאורך זמן, מפרק את המטלה לפעולות ומשווה כמה תוצאות ובטיחות. הוא אינו מסיק ממינון רשום ל"רמת דופמין" ואז ל"קשב". התיאור המדויק יותר הוא מותנה: תחת חשיפה, הקשר וקו בסיס אלה, פעולה מסוימת השתנתה בכיוון ובאי-ודאות מסוימים. כך ביולוגיה מולקולרית מתחברת לרשת ולתפקוד בלי להצטמצם לסיסמה.

# טיפול תרופתי: מולקולות שונות, סקאלות זמן שונות

תרופות שונות פועלות על מטרות, קינטיקה ושכבות שונות; יעילות תסמינית אינה שקולה לתוצאה תפקודית מלאה.

מחקר תרופתי אינו מספק תשובה יחידה. ניסוי אקראי מבוקר פלצבו יכול לאמוד שינוי תסמיני ממוצע במשך שבועות בתנאי ניסוי. הוא אינו מוכיח בטיחות לאורך שנים, הצלחה בלימודים, יציבות תעסוקתית, איכות יחסים או "נרמול" התפתחותי. מחקר רישום גדול יכול לאתר תוצאות נדירות או מצטברות, אך הטיפול אינו מוקצה באקראי: חומרה, גנישות, היענות, הפסקה והתנהגות בריאותית עלולות להסביר חלק מן הקשר. הדמיה יכולה להראות שינוי פיזיולוגי, בדרך כלל בעשרות משתתפים, אך לא בהכרח את המנגנון של השיפור הקליני. לכל מספר יעילות יש לצרף חמש קואורדינטות:

$$\mathcal{E} = (\text{population, rater, comparator, duration, outcome}).$$

כלומר: אוכלוסייה, מעריך, משווה, משך ותוצאה. הפרש ממוצע מתוקן בדירוג קלינאי לאחר כ-12 שבועות במבוגרים אינו שקול לדירוג מורה בילדים, לתפקוד לאחר שישה חודשים או לסיכוי של אדם מסוים להגיב. מטא-אנליזת הרשת של Cortese ועמיתיו היא עוגן מרכזי להשוואה בין תרופות ובין גילאים (Lancet Psychia-try, 2018; doi:10.1016/S2215-0366(18)30269-4; PMID 30097390) במימון ובאופן הדירוג. מטא-אנליזת מינון-השפעה מ-2026 מוסיפה מידע עדכני, אך אינה הוראת מינון אישית (Nourredine et al.; doi:10.1016/S2215-0366(26)00091-X; PMID 42134365).

#### תגובה, הפוגה ומספר נדרש לטיפול

שיעור תגובה אינו תכונה קבועה של מולקולה. מחקרים משתמשים בסף של 30% או 50% ירידה בציון, בסולם התרשמות קלינית, בציון מוחלט או בשילוב ביניהם. אם תגובה מוגדרת כירידה יחסית של לפחות  $q$ , הסיווג הוא

$$R_i(q) = \mathbf{1}\left(\frac{S_{i0} - S_{i1}}{S_{i0}} \geq q\right).$$

אדם יכול לעבור את סף התגובה ועדיין להישאר עם פגיעה קשה; אדם אחר יכול להחמיץ את הסף היחסי ולהגיע למעט תסמינים. הפוגה יכולה להיות תסמינית, אבחנתית או תפקודית – ואין לערבב ביניהן. גם המספר הנדרש לטיפול,

$$NNT = \frac{1}{p_{\text{active}} - p_{\text{control}}},$$

שייך להגדרת תוצאה, משך ואוכלוסייה מסוימים. הוא משתנה עם תגובת הפלצבו ועם רמת הבסיס. שיעור בקרב מסיימי טיפול,  $\Pr(R = 1 \mid D = 1)$ , מתאר קבוצה שנבחרה לפי סבילות והתמדה, לא את כל מי שהתחילו. גם רצף של שני ניסיונות טיפול אינו שקול להשוואת RCT אחת. אם הסתברויות התגובה לשתי משפחות הן  $p_M$  ו- $p_A$ , ובהנחת אי-תלות מפשטת שאינה מתקיימת בדרך כלל, ההסתברות להגיב לפחות לאחת היא

$$1 - (1 - p_M)(1 - p_A).$$

הביטוי מסביר מדוע ניסיון מפוקח במשפחה שנייה יכול לסייע לאחר כישלון הראשונה. הוא אינו מחשב את הסיכוי האישי, משום שהתגובות חולקות גורמים ביולוגיים ומתודולוגיים.

| שכבת תוצאה         | דוגמה                             | מדוע שיפור תסמיני אינו מספיק        |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| תסמיני ליבה        | אייקשב, פעלתנות יתר, אימפולסיביות | דירוג עשוי להשתפר לפני התפקוד       |
| פעולות קוגניטיביות | עיכוב תגובה, זיכרון עבודה, עקביות | השיפור תלוי מטלה ולעיתים מעבדה בלבד |
| ניהול עצמי         | התחלה, תכנון, חזרה אחרי הפרעה     | לעיתים דורש למידה וסביבה תומכת      |
| תפקוד              | לימודים, עבודה, נהיגה, יחסים      | תלוי הזדמנות, הרגל ותחלואה נלווית   |
| רווחה              | מצוקה, ערך עצמי, שינה, איכות חיים | יכולה לנוע בכיוון שונה מן הציון     |
| סיכון ארוך-טווח    | פציעה, שימוש בחומרים, לב וכלי דם  | דורש מעקב ארוך והסקה סיבתית זהירה   |

החלק הוא חינוכי ואינו מדריך מרשמים. בחירה, מינון, ניטור, התוויות נגד והפסקה דורשים איש מקצוע מוסמך, עלון עדכני והנחיות המתאימות למדינה ולאדם.

מתילפנידאט חוסם בעיקר את נשא הדופמין ואת נשא הנוראדרנלין. מנגנונו המרכזי הוא עיכוב קליטה חוזרת, לא פעולה כסובסטרט משחרר מן הסוג האופייני לאמפטמין. PET אנושי הראה תפוסת DAT משמעותית ועלייה בדופמין חוץ-תאי במינונים טיפוליים (Volkow et al., 1998, PMID 9766762; Volkow et al., 2001, PMID 11160455). מחקר PET דו-ליגנדי אורכי מ-2026 הראה מעורבות DAT בגרעין הזנבי ובפוטמן ומעורבות NET בתלמוס וב-pons תחת מתילפנידאט בשחרור מושהה. רק 12 משתתפים השלימו את המדידה האורכית, והשינוי בקשירה לא השתנה יחד עם השיפור הקוגניטיבי (Oya et al.; doi:10.1111/pcn.13911; PMID 41128391). המעורבות במטרה נמדדה; התיווך הקליני לא הוכח.

בממוצע, מתילפנידאט מפחית תסמיני ליבה ומשפר היבטים של קשב מתמשך, עיכוב תגובה ושונות בזמן התגובה. במטא-אנליזה מ-2018, ההפרש הממוצע המתוקן לעומת פלצבו בדירוג קלינאי היה בערך -0.78 – בילדים ובמתבגרים ו-0.49 – במבוגרים סביב 12 שבועות. הסימן השלילי מצוין ירידה בציוני תסמינים; הוא אינו שיעור תגובה של אדם. עדכון Cochrane מ-2025 מצא תועלת בילדים ובמתבגרים, תוך הדגשת מגבלות בוודאות הניסויים ובנתוני נזק (Storebø et al.; doi:10.1002/14651858.CD009885.pub4; PMID 41342306).

לתכשירים מיידיים וממושכים עקומות חשיפה שונות. דגם ספיגה רב-רכיבי הוא

$$C(t) = \sum_{k=1}^K \frac{F_k D_k k_{a,k}}{V(k_{a,k} - k_e)} (e^{-k_e(t-t_k)} - e^{-k_{a,k}(t-t_k)}) \mathbf{1}_{t \geq t_k}.$$

כל רכיב  $k$  מאופיין במנה זמינה  $F_k D_k$ , קצב ספיגה  $k_{a,k}$ , קצב פינוי  $k_e$ , נפח  $V$  זמן שחרור  $t_k$ . תכשירים ממשיים מורכבים יותר, אך המודל מראה מדוע אותו מספר מיליגרמים אינו מבטיח אותו שיא, משך או חזרתיות (rebound).

תופעות שכיחות כוללות ירידה בתיאבון ובמשקל, קושי בהירדמות, כאב ראש, תסמיני בטן, עצבנות ועלייה ממוצעת קטנה בדופק או בלחץ דם. תסמינים פסיכויים או מאניים נדירים, אך בעלי חשיבות. בילדים נדרש מעקב אחר גדילה, תיאבון ושינה; במבוגרים נדרשת גם התייחסות שיטתית להקשר לבבי ופסיכיאטרי. הראיה לטווח קצר חזקה יותר מן הראיה לתפקוד ולבטיחות לאורך שנים.

## 129 דקסמתילפנידאט והבדלי תכשירים

דקסמתילפנידאט הוא האננטיומר d-threo הפעיל של מתילפנידאט ראצמי, וגם הוא מעכב DAT ו- NET. עוצמה גבוהה יותר למיליגרם היא עובדה סטריאוכימית, לא הוכחה ליעילות קלינית גבוהה יותר לאחר המרת מינון נכונה. תכשירים מיידיים ומושהים שונים בפרופיל החשיפה ואינם ניתנים להחלפה מספרית זה בזה או במתילפנידאט ראצמי.

ניסוי שלב 3 בתכשיר חדש מ-2026 תומך ביעילות אקוטית בילדים (PMID 42484049), אך בסיס הראיות הייחודי לדקסמתילפנידאט קטן מבסיס הראיות המשפחתי. אין לייחס לו אוטומטית כל ממצא fMRI של מתילפנידאט ראצמי. אין גם בסיס לטענה שאננטיומר פעיל מבטל סיכון להפרעות שינה, תיאבון, לחץ דם, פסיכוזא או שימוש לא רפואי.

## 130 אמפטמין כסובסטרט נשא וכמשחרר מונואמינים

אמפטמין אינו "מתילפנידאט חזק יותר". הוא סובסטרט של DAT ושל NET, נכנס למסוף הקטכולאמינרגי, משנה טיפול וזיקולרי באמצעות מנגנונים הקשורים ל-VMAT2, מגדיל זמינות מונואמינין בציטוזול ומקדם תעבורה הפוכה. רגולציה הקשורה ל-TAAR1 משתתפת בסיפור המולקולרי, ומחקרים עדכניים ממשיכים לדייק את מנגנון התעבורה ההפוכה (PMID 37468107).

שטף סכמטי דרך DAT ניתן לכתיבה כך:

$$J_{\text{DAT}} = J_{\text{uptake}}(D_e, V_m, Na^+, Cl^-) - J_{\text{reverse}}(A_i, D_i, \Phi).$$

הריכוז החוץ-תאי  $D_e$ , מתח הממברנה  $V_m$ , מפלי היונים, האמפטמין התוך-תאי  $A_i$ , הדופמין התוך-תאי  $D_i$  ומצב הרגולציה  $\Phi$  משפיעים על השטף. מתילפנידאט מקטין בעיקר את רכיב הקליטה; אמפטמין יכול להגדיל את רכיב היציאה. ההבדל אינו סמנטי אלא פרמקולוגי.

משפחת האמפטמינים מציגה יעילות תסמינית גבוהה לטווח קצר. במטא-אנליזה מ-2018, SMD לעומת פלצבו היה בקירוב -1.02 – בילדים ובמתבגרים ו-0.79 – במבוגרים, לצד יותר הפסקות עקב תופעות לוואי. ממוצע יעילות גדול יותר אינו אומר שזו הבחירה הטובה לכל אדם או לכל תוצאה.

גם נתיב החשיפה ומהירותה קובעים. נטילה פומית טיפולית שונה ממינון גבוה או מנתיב לא רפואי מהיר. עלייה מהירה בריכוז מוחי יכולה להגביר חיזוק, סיכון לבבי ותופעות פסיכיאטריות. אין להשליך סיכון של שימוש לא רפואי על כל טיפול מפקח, ואין להשתמש בניסוי טיפולי כדי לטשטש סיכון של חשיפה מהירה ולא מבוקרת.

### 131 דקסאמפטמין ומלחי אמפטמין מעורבים

דקסאמפטמין הוא האננטיומר הימני של אמפטמין ובעל פעולה דופמינרגית ונוראדרגית חזקה. מלחי אמפטמין מעורבים משלבים dextro- ו-levoamphetamine; הרכיב השמאלי תורם יחסית יותר לפעולה נוראדרגית והיקפית. תכשיר מיידי, תכשיר מושהה ומדבקה טרנסדרמלית אינם אותה חשיפה.

מחקרים ותיקים ומחקר אקראי פתוח קטן מ-2026 מציעים שאנשים יכולים להגיב באופן שונה לדקסאמפטמין ולמתילפנידאט (Poulton et al.; doi:10.1111/jpc.70487; PMID 42415397). הדבר תומך בניסיון מסודר של משפחה אחרת כאשר מתאים קלינית; הוא אינו מוכיח סדר אוניברסלי או עליונות.

התופעות כוללות דיכוי תיאבון, נדודי שינה, יובש בפה, כאב ראש, חרדה או עצבנות ועלייה בלחץ דם ובדופק. פסיכოזה ומאניה נדירות אך אפשריות. ניסוי קטן מ-2026 במבוגרים צעירים שלא נטלו קודם מלחי אמפטמין/דקסאמפטמין תיעד תגובות לבביות חדות (PMID 41770187). זהו מידע על פיזיולוגיה אקוטית באוכלוסייה מסוימת, לא אומדן לאירועים ארוכי-טווח ב-ADHD מטופל.

### 132 ליסדקסאמפטמין כשינוי בקינטיקת המסירה

ליסדקסאמפטמין הוא קדם-תרופה שאינה פעילה עד המרתה בדם ל-d-amphetamine. ההמרה משנה את מהירות העלייה ואת צורת עקומת החשיפה; היא אינה משנה את זהות החומר הפעיל הסופי. עקומה חלקה יחסית וכיסוי יומי ממושך הם תכונות פרמקוקינטיות, לא הוכחה למנגנון רשת ייחודי.

ניסויים אקראיים ומטא-אנליזות תומכים ביעילות בילדים, מתבגרים ומבוגרים, לרבות ניסוי אירופי בילדים (PMID 23332456), ניסוי הפסקה אקראי במבוגרים (PMID 22780921) ומטא-אנליזה בילדים ובמתבגרים (PMID 25897203). ניסוי הפסקה מתחילים במגיבים שסבלו את התרופה; הם אומדים הישגות לאחר מעבר לפלצבו בקבוצה מועשרת, לא שיעור תגובה של כלל המתחילים.

הקדם-תרופה אינה מבטלת ירידה בתיאבון, נדודי שינה, השפעות המודינמיות, פסיכוזה, מאניה או פוטנציאל לשימוש לרעה. ייתכן שמניפולציה של נתיבי שימוש מסוימים פחות מועילה מאשר בתכשיר מיידי, אך אזהרות על שימוש לרעה, תלות, הסטה ומנת יתר נשארות בתוקף.

### 133 מדוע מתילפנידאט ואמפטמין אינם ניתנים להחלפה זה בזה

| ממד                                                                          | משפחת אמפטמין                             | משפחת מתילפנידאט      | ממד |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|-----|
| סובסטרט DAT/NET; תחרות על קליטה ושחרור בתעבורה הפוכה                         | חסימת קליטה חוזרת דרך DAT/NET             | פעולה ראשית בנשא      |     |
| פיזור מחדש הקשור ל-VMAT2 והגדלת מונואמין ציטוזולי                            | אינה מוגדרת בעיקר כשחרור וזיקולרי         | פעולה תוך-תאית        |     |
| דקסטרו-/לבו-אמפטמין; ליסדקסאמפטמין מניב d-אמפטמין                            | סטריאואיזומרים של מתילפנידאט              | החומר הפעיל           |     |
| מלחים מיידיים ומושהים, קדם-תרופה, טרנסדרמלי                                  | מיידי, מושהה, אוסמוטי, טרנסדרמלי ואחרים   | וריאציות              |     |
| חזקה; אומדנים ממוצעים גבוהים במבוגרים                                        | חזקה; לעיתים מועדף כפתיחה בילדים          | יעילות אקוטית         |     |
| חפיפה רבה; יותר הפסקות בחלק מן הסינתזות                                      | תיאבון, שינה, המודינמיקה וסיכון פסיכיאטרי | סבילות                |     |
| גבוהה יותר מאשר מתילפנידאט באותו מחקר דקות יותר; אין לייבא אליהן כל ממצא MPH | נמוכה יותר במחקר עוקבה גדול               | פסיכוזה בהשוואה ישירה |     |
|                                                                              | רבות יחסית אך הטרוגניות                   | ראיות רשתיות          |     |

בעוקבה מותאמת גדולה של מתבגרים ומבוגרים צעירים, פסיכוזה חדשה הייתה נדירה בשתי הקבוצות אך שכיחה יותר עם אמפטמין מאשר עם מתילפנידאט (Moran et al., 2019; doi:10.1056/NEJMoa1813751; PMID 30893533). נותרת אפשרות לערבול במחקר תצפיתי, אך הממצא חשוב. המילה "ממריץ" גסה מדי כאשר מנגנונים וסיכונים שונים.

אטומוקסטין מעכב בעיקר NET ואינו חומר מבוקר. בקורטקס הקדם-מצחי, שבו NET מסלק גם דופמין, העיכוב יכול להעלות נוראדרנלין ודופמין בלי חסימת DAT סטריאטלית עזה. ההדגמה הקנונית הישירה היא מיקרודיאליזה בקורטקס קדם-מצחי של חולדה (doi:10.1016/S0893-133X(02)00346-9; PMID 12431845). Bymaster et al., 2002; זהו בסיס אזורי פרה-קליני, לא מדידה ישירה במוח אדם עם ADHD.

תועלת נבנית בדרך כלל לאורך שבועות, ולעיתים ממשיכה לגדול במשך 6-12 שבועות או יותר. אין להעריך אותה לפי ציפייה להשפעה באותו יום. Cortese et al., 2018, SMD בדירוג קלינאי היה כ-0.56 – בילדים ובמתבגרים וכ-0.45 – במבוגרים. ממוצע נמוך יותר מאמפטמין אינו מבטל יתרונות אפשריים הנוגעים לסיכון להסטה, טיקים, חרדה, משך ואופי הסבילות.

תופעות לוואי כוללות בחילה ותסמיני עיכול, ירידה בתיאבון, ישנוניות או עייפות, לעיתים נדודי שינה, ועלייה בדופק או בלחץ דם. במבוגרים עלולות להופיע תופעות מיניות או שתן. התווית כוללת אזהרה חמורה לגבי מחשבות אובדניות בילדים ובמתבגרים, וכן אזהרות על פגיעה כבדית קשה נדירה ועל תסמינים פסיכיאטריים או מאניים. "שאינה ממריצה" אינו פירושו "חלשה" או "נטולת סיכון".

במבוגרים שלא טופלו קודם, שמונה שבועות אטומוקסטין שיפרו עיכוב תגובה לצד ירידה בפעילות ה-IFG הימני וה-ACC; פעילות ACC בסיסית ניבאה שיפור (doi:10.1002/hbm.23683; PMID 28657141). Fan, Chou & Gau, 2017; שיפור יכול להתלוות לפחות אקטיבציה, ולכן כלל "יותר הפעלה = יותר נרמול" אינו תקף.

### 135 **גואנפצין ואגוניזם אלפא-2A**

גואנפצין הוא אגוניסט בעל בררנות יחסית לקולטן אלפא-2A. בארצות הברית תכשיר בשחרור מושהה מאושר לילדים ולמתבגרים, כטיפול יחיד או כתוספת לתרופה ממריצה; אישורים למבוגרים שונים בין מדינות. הוא אינו מעלה דופמין ונוראדרנלין כתרופה ממריצה, אלא מפעיל קולטן ומפחית חלק מן הפעילות הסימפטטית.

מנגנון cAMP-HCN בקורטקס הקדם-מצחי מבוסס היטב ברמה התאית (Wang et al., 2007; PMID 17448997). מטא-אנליזה של אגוניסטים אלפא-2 תומכת ביעילות בילדים הן כטיפול יחיד והן כתוספת (Hirota, Schwartz & Correll, 2014; doi:10.1016/j.jaac.2013.11.009; PMID 24472251). וניסוי מבוקר תומך בגואנפצין מושהה כתוספת כאשר תגובת הממריץ חלקית (Wilens et al., 2012; doi:10.1016/j.jaac.2011.10.012; PMID 22176941). ישנוניות, סדציה, עייפות, סחרחורת, לחץ דם נמוך וברדיקרדיה הם מחירים מרכזיים. התרופה יכולה לשפר ויסות ובה בעת לפגוע בערנות יום. יש להפחית אותה בהדרגה: הפסקה חדה עלולה להביא ליתר לחץ דם ולדופק מהיר חוזרים. אין להמיר תכשיר מיידי ומושהה מילגרם-כנגד-מילגרם.

### 136 **קלונדין והשפעות אלפא-2 רחבות יותר**

קלונדין פחות בררני לאלפא-2A ומערב גם פיזיולוגיה הקשורה לקולטני imidazoline. תכשיר מושהה מאושר בארצות הברית ל-ADHD בילדים, לבדו או כתוספת; שימוש בתכשיר המיידי ל-ADHD הוא מחוץ להתוויה. הוא יכול להפחית פעלתנות יתר, אימפולסיביות ועוררות יתר, ולעיתים לסייע לקושי סביב שינה, אך בסיס הראיות קטן מזה של ממריצים ואטומוקסטין.

סדציה, עייפות, סחרחורת, לחץ דם נמוך, ברדיקרדיה, יובש בפה ועצירות שכיחים יחסית. גם כאן חובה הפחתה הדרגתית בגלל סיכון ל-rebound של לחץ דם ודופק. אין להניח שהשפעה מעלה של ממריץ והשפעה מורידה של קלונדין "מתבטלות" זו את זו; שילוב עדיין דורש ניטור. הראיה הישירה לשינוי FPN, DMN או מעבר מצבים ב-ADHD אינה מספקת.

### 137 **וילוקסזין בשחרור מושהה**

וילוקסזין בשחרור מושהה (viloxazine ER) מאושר בארצות הברית מגיל שש ועד בגרות ואינו חומר מבוקר. הוא מעכב NET ופועל גם על קולטנים סרטונורגיים; מחקרים ניסויים מצביעים על פעילות ב-5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> ו-5-HT<sub>7</sub>. PET בקוף תומך בתפוסת 5-HT<sub>2C</sub>. רוחב קולטני הוא נתון פרמקולוגי, לא הוכחה לבקרת רשת טובה יותר בבני אדם.

ניסויי שלב 3 מבוקרי פלצבו תומכים ביעילות בילדים ובמבוגרים (Nasser et al., 2020, doi:10.1016/j.clinthera.2020.05.021, PMID 32723670; Nasser et al., 2022, doi:10.1007/s40263-022-00938-w, PMID 35896943). מחקרי המשך פתוחים מדווחים על שיפור נשמר בקרב מי שנותרו, אך נשירה והעדר סמיות מעשירים את המדגם במי שסבלו היטב את הטיפול ובמגיבים.

תופעות כוללות ישנוניות או עייפות, ירידה בתיאבון, בחילה או הקאה, כאב ראש, נדודי שינה, עצבנות ועלייה בדופק או בלחץ דם. קיימת אזהרה חמורה למחשבות ולהתנהגות אובדנית ואזהרה להפעלת מאניה או

היפומאניה. עיכוב CYP1A2 יוצר אינטראקציות חשובות. אין עדיון ראייה מספקת לנרמול FPN, DMN, רשת הבולטות או דינמיקת מצבים.

### 138 בופרופיון כטיפול מחוץ להתוויה

בופרופיון מאושר לדיכאון ולהפסקת עישון לפי התכשיר, לא ל-ADHD. הוא מעכב קליטה חוזרת של נוראדרנלין ודופמין באמצעות התרופה והמטבוליטים הפעילים, ופועל כאנטגוניסט לקולטנים ניקוטיניים. PET אנושי מראה תפוסת DAT סטריאטלית צנועה יחסית במינונים קליניים. שפה משותפת של "דופמין ונוראדרנלין" אינה שוות-ערך לפרמקולוגיה של ממריץ.

סקירת Cochrane מצאה את אפשרי לתועלת ב-ADHD במבוגרים, אך בסיס מחקרים קטן ובוודאות נמוכה (Verbeeck et al., 2017; doi:10.1002/14651858.CD009504.pub2; PMID 28965364). במטא-אנליזה מ-2018, SMD במבוגרים היה כ-0.46-, עם רווח סמך רחב ומעט ניסויים. ייתכן הקשר קליני שבו דיכאון או עישון הופכים אותו לשיקול, אך אין מדובר במסקנת קו ראשון כללית.

תופעות כוללות נדודי שינה, הפעלה או חרדה, יובש בפה, בחילה, כאב ראש, ירידה בתיאבון ועלייה בלחץ דם. הסיכון לפרקוס תלוי מינון ותכשיר; הפעלת מאניה ואזהרת אובדנות של תרופות נוגדות דיכאון חשובות. ראיות רשת וראיות ארוכות-טווח סגוליות ל-ADHD דלות.

### 139 מודפיניל: ראיות וגבול רגולטורי

מודפיניל מאושר בארצות הברית להפרעות ערנות כגון נרקולפסיה, ישנוניות הקשורה לדום נשימה חסימתית ועבודת משמרות — לא ל-ADHD. הוא חומר מבוקר Schedule IV. פעולתו כוללת חסימת DAT ומודולציה של מערכות עוררות הקשורות לאורקסין, היסטמין, גלוטמט ו-GABA. PET אנושי הראה מעורבות בדופמין וב-DAT (Volkow et al., JAMA, 2009; doi:10.1001/jama.2009.351; PMID 19293415); אין לתארו כנטול פעולה דופמינרגית.

ניסויים קטנים מצאו לעיתים שיפור בערנות מתמשכת ובעיכוב תגובה, אך התמונה הקלינית מעורבת. מטא-אנליזה מ-2017 דיווחה על תועלת במחקרים נבחרים (doi:10.1016/j.jpsychires.2016.09.034; PMID 27810669). בעוד שבמטא-אנליזת הרשת מ-2018 לא נמצאה עליונות בדירוג קלינאי במבוגרים:  $SMD = 0.16$ , רווח סמך 95% בין -0.28 ל-0.59. שימוש בילדים מוגבל במיוחד בשל הגבול הרגולטורי וחשש נדיר לפריחה קשה או רגישות-יתר.

ערנות מוגברת, מעורבות DAT ושיפור במטלת קשב אינם שקולים ליעילות בטיפול ב-ADHD. כאב ראש, בחילה, נדודי שינה, חרדה, שינוי המודינמי ותגובות פסיכיאטריות אפשריים. הראיה לתפקוד ולרשת לאורך זמן אינה מספקת.

### 140 יעילות השוואתית לפי גיל

גיל משנה הן את בסיס הראיות והן את בעיית הבחירה. מטא-אנליזת 2018 תמכה במתילפנידאט כבחירה התחלתית מועדפת במוצע לילדים ולמתבגרים כאשר יעילות וסבילות נשקלו יחד; לאמפטמינים היה אות היעילות החזק ביותר במבוגרים. זוהי מסקנה אוכלוסייתית, לא כלל המבטל היסטוריה, העדפה, רישוי ותחלואה נלווית.

גם התגובה המוחית משתנה עם ההתפתחות. במחקר arterial-spin-labeling אקוטי, מתילפנידאט הפחית זרימת דם קורטיקלית הן בילדים והן בגברים מבוגרים, בעוצמה גבוהה יותר במבוגרים; זרימה תלמית ירדה רק בילדים (Schrantee et al., 2017; doi:10.1016/j.nicl.2016.11.021; PMID 27942455). אותה מנה נומינלית לא יצרה תגובה מוחית אחידה בגיל.

בילדים יש משקל מיוחד לגדילה, תיאבון, שינה, כיסוי יום לימודים ותצפית משפחה. במבוגרים חשובים עבודה, נהיגה, יחסים, בריאות לבבית, שימוש בחומרים, הריון והתמדה בלי מסגרת הורית. אין למזג את מרחבי התוצאה הללו לציון אחד.

בממוצע, התועלת עולה מאזור מינון בלתי יעיל ואז מתקרבת לרוויה; המחירים יכולים להמשיך לעלות. תועלת נטו ניתנת לייצוג כך:

$$U(d) = w_B B(d) - \sum_{j=1}^m w_j H_j(d),$$

כאשר  $B(d)$  היא תועלת,  $H_j(d)$  הם נזקים או עומסים, והמשקלים מבטאים חשיבות קלינית והעדפת האדם. המינון הרצוי אינו בהכרח  $\arg \max B(d)$ , אלא החשיפה הנמוכה המספקת תועלת משמעותית במחיר נסבל. סינתזת 2026 העריכה רוויה ממוצעת בילדים סביב 45 מ"ג ליום למתילפנידאט וכ-25 מ"ג ליום בשקילות אמפטמין; במבוגרים הוערכה רוויה סביב 50 מ"ג ליום לאמפטמין, עם איזודאות רחבה במינונים גבוהים (PMID 42134365). אלה אינם יעדי מינון אישיים. תכשיר, מלח, מטבוליזם, משקל והפצת המינונים במחקרים מונעים המרה פשוטה.

#### 142 **התחלה, כיסוי, טיטרציה והפסקה**

השפעת ממריצים יכולה להופיע ביום הראשון. אטומוקסטין, אגוניסטים אלפא-2, וילוקסזין ובופרופיון דורשים בדרך כלל הערכה על פני ימים עד שבועות. תכשיר ארוך-טווח עשוי לצמצם פערים במהלך היום, אך להאריך פגיעה בתיאבון או בשינה; תכשיר קצר יכול לאפשר גמישות, אך ליצור שיאים, דעיכה ועומס היענות. טיטרציה היא ניסוי חוזר-מידות. רצוי להפריד בין התחלה בבוקר, התמדה, אימפולסיביות, ויסות רגשי, תיאבון, rebound בערב ושינה, ולתעד את ההקשר. תרופה אינה מתקנת באופן אמין חוב שינה, עומס בלתי אפשרי או סביבה עוינת.

הפסקה שונה בין משפחות. אגוניסטים אלפא-2 דורשים הפחתה הדרגתית בשל rebound של לחץ דם ודופק. אחרי ממריצים יכולים להופיע עייפות, מצב רוח ירוד, שינוי שינה ותיאבון או חזרת תסמינים, במיוחד לאחר חשיפה ממושכת או גבוהה, אך המנגנון שונה. הפסקת אטומוקסטין או וילוקסזין אינה תסמונת גמילה ממריצה קלאסית, אך תסמינים יכולים לחזור.

התמדה בעולם האמיתי היא חלק מן היעילות. מחקר רישום נורווגי מ-2026 מצא שהפסקה ואי-היענות היו שכיחות ועלו בגיל ההתבגרות (Garcia-Argibay et al.; doi:10.1136/bmjment-2026-302649; PMID 42331561). תרופה היעילה ביולוגית אך אינה נלקחת, אינה נגישה או גובה מחיר זהותי שאינו נסבל — אינה טיפול יעיל בפועל.

#### 143 **תיאבון, גדילה, שינה, חרדה ומצב רוח**

ממריצים מדכאים לעיתים קרובות תיאבון ומשנים תזמון אכילה ומשקל. ממצאי גדילה הטרוגניים: אין בסיס לקביעה שכל ילד יאבד גובה, ואין בסיס לומר שהחשש מיתוס. דרושים מדידות חוזרות, מסלול גדילה, הקשר תזונתי והערכה אישית.

שינה יכולה להשתפר כאשר פוחת כאוס ערב, או להיפגע כאשר החשיפה דוחה הירדמות. הפרעת שינה וקצב יממתי מאוחר עלולים לחקות או להחמיר תסמינים. גואנפצין וקלונדין עשויים לסייע בהירדמות אך לפגוע בערנות יום; אטומוקסטין וילוקסזין יכולים לגרום הן לישונויות והן לנדודי שינה; בופרופיון ומודפניל נוטים להיות מפעילים. החלוקה ממריץ/לא-ממריץ אינה חלוקה ער/מרדים.

חרדה ועצבנות יכולות לנוע לשני הכיוונים. שיפור בשליטה עשוי להפחית מצוקה משנית, ואילו הפעלה קטכולאמינרגית יכולה להחמיר עוררות או אי-שקט. ירידה בצורך בשינה, גרנדיוזיות, עלייה ניכרת באנרגיה או התנהגות מסוכנת אינן "תגובה טובה במיוחד" ודורשות הערכה שונה.

ממריצים ואטומוקסטין מעלים בממוצע מעט את הדופק ואת לחץ הדם; גם וילוקסזין יכול להעלותם. גואנפצין וקלונידין נוטים להוריד דופק ולחץ דם, עם סיכון ללחץ דם נמוך, ברדיקרדיה ועילפון. ממוצע קטן מסתיר קצוות, מחלות רקע ואינטראקציות.

מטא-אנליזת רשת מ-2025 מספקת סינתזה השוואתית עדכנית לטווח קצר-בינוני (Farhat et al.; doi:10.1016/S2215-0366(25)00062-8; PMID 40203844). התמונה לטווח ארוך פחות בטוחה. מחקר שוודי גדול מ-2024 קשר חשיפה מצטברת ממושכת יותר לעלייה בסיכון למחלות לב וכלי דם, במיוחד יתר לחץ דם ומחלה עורקית (Zhang et al.; doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.4294; PMID 37991787). ערבול תצפיתי מגביל סיבתיים, אך אין למחוק אות תלוי-משך בעזרת ניסויים קצרים בלבד.

הסתירה צריכה להישאר: אירועים חריפים חמורים נדירים ברמת האוכלוסייה, אך שינוי פיזיולוגי וסיכון מצטבר אפשרי מצדיקים ניטור. אין כאן פרוטוקול אישי.

#### 145 **טיקים ומיתוסי בטיחות**

מטא-אנליזה של ניסויים אקראיים אינה תומכת בטענה שממריצים בהכרח יוצרים או מחמירים טיקים. טיקים עולים ויורדים באופן טבעי, והפחתת ADHD יכולה לשנות את נראותם. אצל אדם מסוים עדיין עשוי להופיע שינוי משמעותי; המסקנה הסתברותית ולא מוחלטת.

המיתוס ההפוך הוא שתרופה שאינה ממריצה נטולת סיכון. לאטומוקסטין אזהרות אובדנות, כבד, לב ופסיכיאטריה; אגוניסטים אלפא-2 עלולים לגרום לסדציה, ברדיקרדיה ו־rebound; וילוקסזין נושא אזהרות אובדנות ומאניה; בופרופיון כרוך בסיכון פרכוס והפעלת מצב רוח; מודפיניל עלול לגרום לפריחה קשה נדירה. "לא ממריץ" הוא סיווג, לא תו בטיחות.

#### 146 **סיכון לפסיכוזה ולמאניה**

פסיכוזה חדשה תחת טיפול ממריץ אינה שכיחה, אך אינה דמיונית. בעוקבה הגדולה מ-2019 ההיארעות הייתה גבוהה יותר באמפטמין מאשר במתילפנידאט (Moran et al.; PMID 30893533). הקצאה לא הייתה אקראית, אך ההשוואה הפעילה והמדגם הגדול הופכים את הממצא לרלוונטי.

גם תרופות שאינן ממריצות דורשות תשומת לב לתסמינים פסיכיאטריים או מאניים. משפחתיות של הפרעה דו־קוטבית יכולה למתן תגובה: במחקר מ-2026, 12 שבועות מלחי אמפטמין מעורבים יצרו שינוי טופולוגיה שונים בנוער עם וכלי סיכון משפחתי להפרעה דו־קוטבית I, כולל שינוי ביעילות האמיגדלה בכיוון שאינו מיטיב בקבוצת הסיכון (Qin et al.; doi:10.1016/j.jaac.2025.07.421; PMID 40712681).

הפנומנולוגיה חשובה. נדודי שינה זמניים אינם מאניה; ירידה בצורך בשינה לצד גרנדיוזיות והסלמה באנרגיה היא תופעה אחרת. חשדנות, הזיות או אי־ארגון דורשים הערכה מהירה. חינוך מדעי צריך למנוע גם פאניקה וגם זלזול.

#### 147 **שימוש טיפולי, הסטה ושימוש לא רפואי**

טיפול פומי מפוקח ושימוש לא רפואי הם משטרי חשיפה שונים. מולקולה יכולה להיות זהה, אך נתיב, מהירות, מינון, הקשר, פיקוח ומטרה משנים פרמקוקינטיקה וסיכון. מעמד Schedule II משקף פוטנציאל ממשי לשימוש לרעה, תלות, הסטה ומנת יתר; הוא אינו אומר שכל מטופל יפתח התמכרות.

השפעה מחזקת תלויה בחלקה במהירות העלייה בריכוז המוחי. ריסוק תכשיר מושהה או נתיב שאינו פומי יכולים להפוך מסירה מבוקרת לחשיפה חדשה. שיתוף תרופה עוקף סינון לבבי ופסיכיאטרי ומבטל התאמת מינון.

מחקרים אורכיים ותוך־אישיים אינם תומכים בטענה שטיפול מרשם גורם באופן כללי להפרעת שימוש בחומרים. חלקם אף מצאו פחות אירועים הקשורים לחומרים בתקופות טיפול, אך היענות ותפקוד יכולים לעררב את הקשר. המסר המדעי כפול: אין להשוות טיפול מפוקח לשימוש לא חוקי, ואין להקל ראש במעמד המבוקר.

רוב הניסויים נמשכים שבועות או חודשים, בעוד החלטות טיפול נמשכות שנים. ניסוי אקראי המונע טיפול ממגיבים לאורך שנים קשה ולעיתים בלתי אתי. לכן הראיה בנויה ממחקרי המשך פתוחים, ניסויי הפסקה, עוקבות ורישומים. לכל תכנון הטיה אחרת: ערבול לפי חומרה, הטיית "נענה בריא", נשירת מי שחוו נזק מוקדם, חשיפה משתנה בזמן, סלקציה והחלפת תוצאה תפקודית בציון תסמינים.

מחקר MTA מדגים כיצד המסקנה משתנה בזמן. לאחר 14 חודשים, ניהול תרופתי קפדני וטיפול משולב הפיקו יתרון תסמיני חזק בכמה תוצאות לעומת טיפול קהילתי או התערבות התנהגותית אינטנסיבית (MTA Cooperative Group, 1999; doi:10.1001/archpsyc.56.12.1073; PMID 10591283) והבדלי הקבוצות נחלשו (24 חודשים: PMID 15060224; שמונה שנים: PMID 19318991). לאחר 16 שנים נותרה פגיעה תפקודית משמעותית בקבוצת ה-ADHD, ללא בסיס לדירוג סיבתי פשוט של הטיפול המקורי (Hechtman et al., 2016; doi:10.1016/j.jaac.2016.07.774; PMID 27806862). ניתוחי גדילה שמרו על קשר בין דפוס חשיפה ממושך לממריצים לבין מסלול גובה (Greenhill et al., 2020; doi:10.1016/j.jaac.2019.06.019; PMID 31421233).

מחקרי רישום מוסיפים תוצאות שניסוי קצר אינו יכול למדוד. תקופות טיפול נקשרו לפחות עבריינות (Licht et al., 2012; doi:10.1056/NEJMoa1203241; PMID 23171097), פחות אירועים הקשורים לחומרים (Quinn et al., 2017; doi:10.1176/appi.ajp.2017.16060686; PMID 28659039) ובמתבגרים (Ghirardi et al., 2020; doi:10.1016/j.jaac.2019.06.010; PMID 31302218). מחקר מ-2024 קשר התחלת טיפול לשיעור תמותה נמוך יותר (Li et al.; doi:10.1001/jama.2024.0851; PMID 38470385), ואמולציה של ניסויי מטרה מ-2025 בחנה אובדנות, שימוש בחומרים, תאונות ועבריינות (Zhang et al.; doi:10.1136/bmj-2024-083658; PMID 40803836). השיטות חזקות, אך אינן מבטלות ערבול משתנה-בזמן.

מטא-אנליזה של תוצאות תפקודיות מצאה תועלת ממוצעת מעבר לתסמינים (Boland et al., 2020; doi:10.1016/j.jpsychires.2020.01.006; PMID 32014701), אולם הראיה אינה אחידה בלימודים, עבודה, יחסים, נהיגה, איכות חיים ותפיסה עצמית. התיאור העמיד הוא: קיימת ראיה חזקה להפחתת תסמינים קצרת-טווח; קיימת ראיה משמעותית אך פחות ודאית לחלק מתוצאות התפקוד והסיכון; אין ראיה מספקת להחלמה מלאה או ל"נרמול" מוחי אחד לאורך זמן.

## 149 מטריצה רבי-רמתית של הטיפולים

| גבולות מרכזיים                                            | ראיה קלינית                           | ראיה רשתית ישירה                      | משמעות מקומית                                | פעולה מולקולרית                 | טיפול               |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| תיאבון, שינה, המודינמיקה, פסיכוזת נדירה, אי-יודאות ארוכה  | חזקה לתסמינים בטווח קצר               | הגוף הגדול ביותר; אקוטי והטרוגני      | דופמין סטריאטלי וקטכולאמינים קדם-מצחיים      | חסימת DAT/NET                   | מתילפנידאט          |
| אין להסיק עליונות או בטיחות ייחודית                       | בינונית לטווח קצר בילדים              | אין חתימה ייחודית מספקת               | מנגנון משפחתי בעוצמה אחרת למ"ג               | אנטינומרג פועל; חסימת DAT/NET   | דקסמתילפנידאט       |
| שינה, תיאבון, לב, פסיכיאטריה ופוטנציאל שימוש לרעה         | חזקה לתסמינים אקוטיים                 | דקה יותר מ-MPH; תלויה הקשר            | השפעה סטריאטלית, קדם-מצחית ועוררית חזקה      | סובסטרט נשא ושחרור              | אמפטמין ודקסאמפטמין |
| הקדם-תרופה אינה מבטלת סיכון אמפטמיני                      | חזקה אקוטית; תחזוקה במגבים נבחרים     | ראיית תגמול ראשונית; אין נרמול ייחודי | חשיפה שעוצבה בקינטיקה של המרה                | קדם-תרופה ל-d-amphetamine       | ליסדקסאמפטמין       |
| עיכול, תיאבון, ישנוניות/נדודי שינה, לב, אובדנות וכבד נדיר | חזקה-בינונית; התחלה איטית יותר        | מחקרי מטלה קטנים וסגוליים             | NE ודופמין קדם-מצחי, מעט חסימת DAT סטריאטלית | עיכוב NET                       | אטומוקסטין          |
| סדציה, לחץ דם נמוך, ברדיקריה ו"rebound"                   | בינונית בילדים ובתוספת                | fMRI דל; EEG משולב                    | cAMP-HCN ירידת טון סימפטי                    | אגוניסט אלפא-2A                 | גואנפצין מושהה      |
| סדציה, ברדיקריה, לחץ דם נמוך והפחתה הדרגתית               | בינונית-מוגבלת בילדים                 | לא מספקת                              | ירידת פלט סימפטי                             | אגוניזם אלפא-2 רחב              | קלונדין מושהה       |
| אובדנות, מאניה, BP/HR, ואינטראקציות CYP1A2                | בינונית מניסוי שלב 3                  | לא מספקת                              | NE קורטיקלי ומודולציה סרוטונורגית            | עיכוב NET ופעולה סרוטונורגית    | וילוקסזין מושהה     |
| פרקס, נדודי שינה, לחץ דם ומאניה                           | בינונית-מוגבלת במבוגרים מחוץ להתוויה  | לא מספקת ב-ADHD                       | פעולה קטכולאמינרגית/ניקוטינית מבוזרת         | עיכוב NE/DA ואנטגוניזם ניקוטיני | בופרופיון           |
| אינו מאושר ל-ADHD; שינה, פסיכיאטריה ופריחה קשה נדירה      | מעורבת; אות אפס במבוגרים בסניתזה 2018 | דלה ב-ADHD                            | ערגות היפותרמית, גזעית וקורטיקלית            | חסימת DAT ומערכות עוררות        | מודפניל             |

הערכה אישית היא בעיית מדידות חוזרות. נרשום וקטור  $\mathbf{y}_t$  המכיל תסמינים, זמן התחלת משימה, התמדה, ויסות רגשי, שינה, תיאבון, דופק/לחץ דם ותפקוד. השינוי הנצפה הוא

$$\Delta \mathbf{y}_t = \mathbf{y}_t(d, f, c) - \mathbf{y}_t(0, c),$$

כאשר  $d$  הוא מינון,  $f$  תכשיר ו- $c$  הקשר. בחיים אין גישה מלאה למצב הנגדי  $\mathbf{y}_t(0, c)$ , וההקשר משתנה. מדידות חוזרות, יותר ממערך אחד, מטרות תפקודיות וסימנים פיזיולוגיים מצמצמים את אי־הוודאות.

שלוש טעויות שכיחות הן להתעלם ממחיר הערב והשינה בגלל שיפור בוקר; לזהות ציות עם תפקוד מכוון־עצמי; ולפרש אופוריה או הפעלה ראשונית כמיטב טיפולי. היעד הוא תפקוד בר־קיימא, לא עוצמת התחושה המיידית.

גבול הראיות

**סיכום חלק XI.** אין "טיפול תרופתי" יחיד. מולקולות שונות בפעולת הנשאים והקולטנים, בקינטיקת המסירה, בסקאלת הזמן, בראיות ובסיכון. הראיה החזקה ביותר היא להפחתת תסמינים קצרה; תפקוד ממושך וארגון מוחי מחדש ודאיים פחות. השאלה היא איזו הפרעה מערכתית, לאיזה אדם, תוצאה, הקשר וזמן — ובאיזה מחיר.

### מפעולה מולקולרית לתוצאה בחיים

תיאור תרופה צריך לעקוב אחר כמה חוליות בלי להניח שאחת מבטיחה את הבאה: מטרה מולקולרית, שינוי אזורי במוליך עצבי, השפעה תאית ומעגלית, תצורת רשת, פעולה קוגניטיבית, התנהגות, דירוג תסמינים ותפקוד יומיומי. חוזק הראיות אינו זהה בכל חוליה ובכל תרופה. מעורבות המטרה יכולה להיות מבוססת בעוד המתווך הרשתי אינו ידוע; יעילות תסמינית יכולה להיות חזקה בעוד הראיות התפקודיות ארוכות הטווח חלקיות.

צורת התכשיר והפרמקוקינטיקה חשובות משום שהטיפול נחוה בזמן. תכשירים מידיים ומושהים שונים בתחילת הפעולה, בכיסוי, בתנועה בין שיא לשפל, בריבאונד, בדרישות היענות ובסיכון להסטה. מתילפנידאט ואמפטמינים מגיעים למערכות הקטכולאמיניות באמצעות מנגנוני נשא שונים. אטומוקסטין, אגוניסטים אלפא־שתיים, וילוקסזין, בופרופיון ומודפיניל אינם גרסאות חלשות של אותה התערבות.

השוואה קלינית חייבת לשמור גיל, תוצאה, התאמת מינון, סבילות ומשך מעקב. אפקט תסמיני גדול בטווח קצר אינו משיב אם שינה, תיאבון, גדילה, מדדים קרדיווסקולריים, מצב רוח, טיקים, סיכון לחומרים, יחסים, לימודים, עבודה, נהיגה או איכות חיים משתפרים אצל אדם מסוים. לכן רישום טוב הוא תהליך מדידה חוזר, לא בחירת מולקולה מטבלת דירוג.

### יש לשמור על ההבדלים הפרמקולוגיים והקליניים בין הקבוצות

מתילפנידאט חוסם בעיקר את נשאי הדופמין והנוראדרנלין, ואילו אמפטמינים הם סובסטרטים של נשאים ופועלים גם דרך שחרור ואחסון בשלפוחיות. יש חפיפה בקינטיקה ובתופעות הלוואי, אך אין זהות. דקסמתילפנידאט הוא האננטיומר הפעיל של מתילפנידאט; דקסטרואמפטמין, מלחים מעורבים וליסדקסאמפטמין שונים בהרכב ובמסירת החומר. הצגת כל הממריצים כמנגנון אחד מוחקת שונות חשובה.

אטומוקסטין מעכב את נשא הנוראדרנלין ויכול להגדיל בעקיפין דופמין קורטיקלי במקום שבו פינוי דופמין נשען על אותו נשא. גואנפצין וקלונדין פועלים דרך קולטנים אדרנרגיים מסוג אלפא-2 אך נבדלים בבררנות ובסדציה. לויולוקסזין בשחרור מושהה פעולה נוראדרגית ורחבה יותר ובסיס ראיות חדש יחסית. בופרופיון ומודפיניל נמצאים בעמדות לא רשומות או תלויות רגולציה, ולכל אחד התוויות נגד משלו. אין להעביר ראיה מתרופה אחת לאחרת.

יעילות חייבת להיאמר לפי גיל, משוואה, משך ותוצא. הראיה החזקה ביותר להפחתת תסמינים קצרת טווח קיימת לממריצים, לצד שונות ואי־תגובה. תרופות לא ממריצות חשובות כאשר ממריץ אינו יעיל, אינו נסבל, אסור או אינו מתאים קלינית. תגובה אינה החלמה, וירידה בציון אינה מבטיחה שיפור בלימודים, עבודה, יחסים, נהיגה, שינה או איכות חיים.

ניטור בטיחות הוא חלק מן הטיפול. תיאבון, גדילה בילדים, שינה, לחץ דם, דופק, מצב רוח, חרדה, טיקים ותגובות פסיכיאטריות נדירות דורשים תשומת לב לפי האדם והתרופה. באגוניסטים אלפא-2 נדרשת זהירות בסדציה, תת-לחץ דם והפסקה חדה. שימוש לא רפואי והסטה תלויים בתכשיר ובהקשר, ואין לערבב אותם עם טיפול בפיקוח. ממצאי אוכלוסייה על פסיכוזה או אירועים לבביים מכוונים ניהול סיכון אך אינם מנבאים בוודאות אדם יחיד.

הראיות לטווח ארוך קשות יותר מיעילות חריפה. המשך טיפול אינו נשאר אקראי לאורך שנים, ואנשים שממשיכים שונים מאלה שמפסיקים. מאגרי בריאות בוחנים תוצאים נדירים וקשרים בעולם האמיתי אך שומרים

ערבוב; ניסויים אקראיים קצרים יותר ובעלי מדגם בררני. המסקנה שכבתית: יעילות קצרה מבוססת לכמה תרופות, חלק מן התוצאים התפקודיים והבטיחותיים נתמכים, ושאלות סיבתיות ארוכות טווח נותרות פתוחות יותר מן המשתמע לעיתים בשיח.

בחירת תרופה היא אפוא ניסוי מנוטר בתוך טיפול מונחה קווים מנחים. היעד הוא האיזון הטוב ביותר בין תסמינים, תפקוד, סבילות, היענות וסיכון, ולא נאמנות לקבוצה או לסיפור כימי. ההרצאה יכולה להסביר מנגנונים בדיוקנות, אך ההחלטה הטיפולית נשארת שיקול רפואי מותאם לאדם.

### **ראיה השוואתית היא מפה ולא דוכן מנצחים**

מטא-אנליזה רשתית משווה אפקט תסמיני ממוצע בין תרופות רבות, אך הדירוג תלוי בגיל, משיך, תוצא, סבילות ובמבנה רשת הראיות. השוואות ישירות מעטות לעיתים ממחקרי פלצבו. אפקט ממוצע גבוה אינו מוכיח עליונות לכל אדם, תפקוד ארוך טווח טוב יותר או פרופיל סיכון הניתן להחלפה.

התכשיר משנה את הפרמקולוגיה הנחוות. תחילת פעולה, שיא, משיך, חזרה של תסמינים, יכולת בליעה, השפעת מזון ואפשרות הסטה קובעים אם מנגנון נעשה טיפול שימושי. קדם-תרופה יכולה לשנות מסירה וסיכון שימוש לרעה בלי להיות חסרת סיכון. שחרור מושהה מפחית מנות חוזרות אך עשוי להדגיש תיאבון בערב או שינה. אותה קבוצה יוצרת מסלולי יום שונים.

תרופות לא ממריצות אינן רק קטגוריית מפלט. התחלה איטית משנה את חלון ההערכה; סדציה או רגיעה יכולות להועיל לפרופיל אחד ולהכביד על אחר. חרדה, טיקים, סיכון שימוש בחומרים, מצב לבבי, קושי בשינה ותגובה קודמת משנים בחירה. הראיות מציעות אפשרויות, לא אלגוריתם המנותק משיקול קליני.

יש להגדיר ניטור תפקודי לפני תחילת הטיפול. ציון שבועי יכול להיצמד לחביון משימה, חובות שהוחמצו, אירועי נהיגה, השלמת לימודים, קונפליקט, תיאבון, שינה וליעד שהאדם בחר. שיפור במבחן צר ללא שינוי בתחום המטרה יכול ללמד על מנגנון, אך אינו הצלחה מלאה.

גם הפסקה היא נתון. היא יכולה לנבוע מאי-יעילות, תופעת לוואי, גישה, סטיגמה, שכחה או אי-התאמה בין משיך הצורך לפעולת התכשיר. ניתוח משלימים בלבד מפריז בתועלת ובסבילות. טיפול אורכי דורש הערכה חוזרת ואינו מניח שהמרשם הראשון נשאר מיטבי בכל מעבר התפתחותי וסביבתי.

ההשוואה הנכונה רב-ממדית: פעולה מולקולרית, חשיפה, יעילות קצרה, תפקוד, תופעת לוואי, סיכון שימוש לא רפואי, עומס ניטור, העדפה וודאות ארוכת טווח. אף שורה אינה מחליטה לבדה, אך השמטת שורות יוצרת פשטות כוזבת.

### **מיעילות בניסוי להחלטת טיפול אצל אדם יחיד**

אפקט תסמיני מתוקנן מתאר ניגוד ממוצע בחלון ניסוי. הוא אינו מזהה את התכשיר, המשיך, פשרת תופעות הלוואי או היעד התפקודי שחשובים לאדם מסוים. לפני התחלה יש להגדיר מה ייחשב שיפור, מתי הוא אמור להופיע ואיזה מחיר יהפוך אותו לבלתי מתקבל.

תצפית חוזרת נעשית ניסוי קטן בתוך האדם. דירוגים ביותר מסביבה אחת, תוצאות תפקודיות מתוארכות, שינה, תיאבון, מדדים קרדיווסקולריים כאשר נדרש ותזמון החשיפה יכולים להבחין בין כיסוי קצר, אי-תגובה ואי-סבילות. חזרה של תסמינים עם פקיעת המנה שונה מפגיעה קבועה בערב; מנה שהוחמצה שונה מיעד מולקולרי בלתי יעיל.

הבדלי הקבוצות נשארים ממשיים. מתילפנידאט חוסם נשאי קטכולאמינים; אמפטמין גם מקדם שחרור במנגנונים קדם-סינפטיים. אטומוקסטין, אגוניסטים אלפא-2, וילוקסזין, בופרופיון ומודפיניל תופסים עמדות מנגנוניות ורגולטוריות שונות. אין להעביר ראיה רק משום שכולם עשויים להשפיע על עוררות או קטכולאמינים. הבחירה משלבת יעילות, התחלה, משיך, תחלואה נלווית, סיכון שימוש לא רפואי, עומס ניטור, העדפה ותגובה קודמת. בבדיקה חוזרת יש לשמור את היררכיית התוצאות: פחות תסמינים יכולים להתקיים לצד מועדים מוחמצים, קונפליקט, נהיגה לא בטוחה או איכות חיים נמוכה. המשיך טיפול מוצדק בתועלת נטו משמעותית, לא בנאמנות לסיפור פרמקולוגי.

## תרופה כמודולציה של רשתות

שינוי רשתות בעקבות תרופה תלוי גיל, משימה, מינון וקנה זמן; מנה חריפה אינה הוכחה לנרמול מתמשך.

הפחתת תסמינים אינה מגלה מעצמה אם תרופה חיזקה מצב מצחי-קודקודי, שינתה בוררות של בולטות, שינתה משקל תגמול, הפחיתה שונות עצבית, העלתה עוררות, שיפרה דיכוי תלוי-משימה של רשת ברירת המחדל או גייסה נתיב מפצה. כמה מן התהליכים יכולים לפעול יחד, והדומיננטי עשוי להיות שונה בין אנשים ומטלות.

האובייקט הרלוונטי אינו אקטיבציה ממוצעת באזור יחיד, אלא התצורה המשתנה בזמן שבאמצעותה אדם נכנס למשימה, נשאר בה, מעדכן אותה ומשחרר אותה. נניח ש- $Z_t \in \{1, \dots, K\}$  הוא מצב מוחי חבוי, ו- $P_{ij} = \Pr(Z_{t+1} = j | Z_t = i)$  היא הסתברות מעבר. תרופה יכולה לשנות תפוסת מצב  $\pi_i$ , התפלגות זמן שהייה  $F_i(\tau)$ , מטריצת מעבר  $P$ , קישוריות בתוך מצב או את הקשר בין המצב לביצוע. ניגוד אקטיבציה הממוצע על פני כל הסריקה אינו מבחין ביניהם.

לכן השאלה המדויקת היא: איזה משתנה רשת השתנה, בזמן איזו משימה או מנוחה, לאחר איזו חשיפה, באיזו קבוצת גיל – והאם השינוי נקשר לתועלת התנהגותית או קלינית?

#### 151 מעורבות אקוטית במטרה לעומת הסתגלות כרונית

השפעה אקוטית והשפעה ממושכת חיות בסקאלות זמן שונות. מנה יחידה משנה תפוסת נשאים, גירוי קולטנים, עוררות וביצוע בדקות ובשעות. חשיפה חוזרת יכולה לשנות קולטנים או נשאים, שינה ותיאבון, הרגלים, אסטרטגיות, משוב סביבתי, למידה וסלקציה דרך הפסקת טיפול. מערכת מהירה-איטית ניתנת לכתיבה כך:

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{x}} &= f(\mathbf{x}, \mathbf{z}, u, c) + G(\mathbf{x}) C(t), \\ \dot{\mathbf{z}} &= \varepsilon h(\mathbf{x}, \mathbf{z}, C(t)), \quad 0 < \varepsilon \ll 1,\end{aligned}$$

$\mathbf{x}$  מכיל מצבים עצביים מהירים,  $\mathbf{z}$  פרמטרי הסתגלות איטיים,  $u$  קלט משימה,  $c$  הקשר ו- $C(t)$  חשיפה לתרופה. ניסוי במנה אחת מעריך חלק מן הפעולה  $G$  כשהפרמטרים האיטיים קבועים בקירוב; הוא אינו מזהה את הפתרון ארוך-הטווח של המערכת המצומדת.

ההבחנה הכרחית אמפירית. מתילפנידאט חוסם DAT ומשנה קישוריות תוך שעות; אחרי 12 חודשים נמצאה באחד המחקרים עלייה בזמינות DAT, אולי הסתגלות המתנגדת לכיוון האקוטי (Wang et al., 2013; PMID 23696790). בניתוח מתוקן של חשיפה טבעית במשך שנתיים ב-ABCD לא נמצאה תמיכה ב"נרמול" סטריאטלי רחב המקושר לשיפור תסמיני (Kaminski et al., 2024; doi:10.1038/s41398-024-03165-7; PMID 39505862). רגע בסורק אינו ארגון מחדש מתמשך.

#### 152 תכנון fMRI פרמקולוגי וגבולות ההסקה

fMRI פרמקולוגי חזק משום שהפרעה מבוקרת משפרת הסקה סיבתית ביחס להשוואה חתכית. הוא שברירי משום שתרופה משנה זרימת דם, דופק, עוררות, תנועה וביצוע – וכל אחד יכול לשנות BOLD בלי להיות המנגנון העצבי המוצע.

| תכנון                          | ההסקה החזקה ביותר          | הבעיה הנותרת                                                    |
|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| מוצלב אקראי פלצבו, מנה יחידה   | אפקט מצב תרופתי תוך-אישי   | השפעת שיוך (carryover), שבירת סמיות, כלי דם ועוררות, ללא עמידות |
| מקביל אקראי במשך שבועות        | השפעה סיבתית של מהלך טיפול | מדגם, נשירה, אימון ומעקב קצר                                    |
| פתוח לפני-אחרי                 | קשר בזמן במגיבים קליניים   | פלצבו, הבשלה, נסיגה לממוצע וחזרת מטלה                           |
| עם/בלי התרופה הרגילה           | קשר למצב התרופתי הנוכחי    | withdrawal, סדר וסלקציית טיפול                                  |
| השוואת היסטורית טיפול          | קשר לחשיפה קודמת           | ערבול לפי חומרה ותזמון התפתחות                                  |
| שינוי אקוטי כמנבא תגובה עתידית | סמן מועמד לסטרטיפיקציה     | מעגליות, מעט לא-מגיבים וחוסר תיקוף חיצוני                       |

תנועה חשובה במיוחד: הבדל שיטתי קטן יכול לשנות קישוריות, והתרופה עצמה עשויה להפחית תנועה. סינון קשוח מדי מסיר לעיתים דווקא את המשתתפים הסימפטומטיים ביותר. רגרסיית אות גלובלי משנה מתאמים שליליים; סריקות מנוחה קצרות אינן אמינות ברמת הפרט. בניתוח דינמי מצטרפות בחירות של חלון, מספר מצבים, התפלגות קדם (prior) ושיטת אשכול (clustering). אין בכך לבטל הדמיה; יש בכך להתאים את עוצמת הטענה לעוצמת התכנון.

סקירה שיטתית של קישוריות פנימית תחת תרופות מצאה ספרות קטנה, הטרוגנית ורוויה בהבדלי גיל, תרופה, משך וניתוח, ולכן לא תמכה בחתימת "נרמול" יחידה (Pereira-Sanchez et al., 2021; PMID 33137412; doi:10.1016/j.jaac.2020.10.013). במחקר מבוגרים של מבנה קהילות, ממריצים שינוי טופולוגיה והקטינו חלק מן ההבדלים, אך לא ביטלו אותם (Cary et al., 2017; doi:10.1093/cercor/bhw209; PMID 27422412). שתי העבודות מחדדות ש"שינוי" ו"נרמול" אינם אותה מסקנה.

היפותזות מוקדמות הציעו ש-ADHD כרוך בדיכוי לא מספק או בחדירה של רשת ברירת המחדל (Default Mode Network; DMN) בזמן משימה. מחקרי תרופה תומכים בחלק מן הסיפור, אך לא בכפתור כיבוי אוניברסלי. במחקר ילדים קטן מאוד, חודש מתילפנידאט לווה בארגון אנטי-פאזי חלקי בין DMN לבין "הרשת החיובית למשימה" ההיסטורית, ובהפחתת שונות בזמן התגובה (Querne et al., 2017; doi:10.1177/1087054713517542; PMID 24420764). יש לשמור על המילים "חלקי" ו"היסטורי": לא הייתה זרוע ADHD פלצבו עם מדידה חוזרת, והכינוי task-positive ערבב מערכות שונות.

בניסוי אקוטי מ-2023, מודל דינמי בייסיאני מצא שמתילפנידאט הפחית שונות התנהגותית, העביר תהליך מצב חבוי לכיוון הדפוס של ילדים בהתפתחות טיפוסית, הפחית היפר-קישוריות DMN תלוית-מצב, ושינוי בצימוד בין רשת הבולטות ל-DMN נקשר לשיפור בעקביות (Cai et al.; doi:10.1038/s41386-023-01668-3; PMID 37491674). זו ראייה דינמית חשובה, אך עדיין אקוטית, מדגם צנוע ותלויה במודל.

מנגד, מחקר מ-2024 על מצב לאחר הפוגת תרופה (washout) לא מצא אפקט מובהק בתוך DMN, בתוך רשת הבקרה המצחית-קודקודית (FPN; Frontoparietal Control Network), או ביניהן (Harkness et al.; doi:10.1016/j.ridd.2024.104691; PMID 38340416). הטרוגניות ורגישות נמוכה יכולות להסביר אפס; האפס בכל זאת מגביל טענה לאפקט חזק ומתמשך.

#### 154 **עלויות מיטיבות בחלק ממדדי DMN**

DMN אינו רשת פתולוגית מעצם הגדרתו. הוא תורם לזיכרון אוטוביוגרפי, סימולציה עתידית, מודלים פנימיים, משמעות ותכנון. קשב מוצלח עשוי לדרוש תיאום וויסות, לא דיכוי מרבי.

Mizuno ועמיתיו מצאו שמתילפנידאט אקוטי העלה תנודות ספונטניות בתדר נמוך בגרעין האקומבנס, ברשת הבולטות, ב-FPN וב-DMN בילדים עם ADHD. שינוי בדפוס DMN נקשר להפחתת שונות בזמן התגובה, וחלק מן הממצאים שוכפלו בפרוטוקול אחר (2023; doi:10.1016/j.bpsc.2022.10.001; PMID 36717325). תועלת התקיימה לצד עלייה, לא לצד דיכוי כללי.

הממצא אינו אומר "יותר DMN טוב יותר". אמפליטודת תנודה במנוחה אינה קישוריות ואינה חדירה בזמן משימה. הוא כן מפרק כלל חד-ממדי. ייתכן שמערכות פנימיות מועילות כשהן מצומדות לבקרה או לתגמול ומפריעות כשהן מושכות את הקוגניציה בזמן הלא נכון.

#### 155 **גיוס מצחי-קודקודי והתמדה במצב**

מחקרי מטלה רבים מצאו עלייה לאחר תרופה באזורי IFG, DLPFC וקודקוד, בעיקר בעיכוב תגובה ובקשב. מטא-אנליזה של Rubia ועמיתה מצאה אפקט אקוטי עקבי יחסית ב-IFG/insula הימני; לא נמצא אפקט ברשת זיכרון העבודה, והתכנסות במוטמן הופיעה רק בסף מקל יותר (2014; doi:10.1016/j.biopsycho.2013.10.016; PMID 24314347). המסקנה היא סגולית למטלה ולמוקד, לא "הפעלת כל הבקרה".

מחקר במתבגרים דיווח שמתילפנידאט ואטומוקסטין העבירו תתי-אקטיבציה מצחית-קודקודית לכיוון קבוצת ביקורת בקשב מתמשך (Kowalczyk et al., 2019; doi:10.1016/j.euroneuro.2019.07.139; PMID 31358436). במחקר n-back אקוטי בבנים, שתי התרופות הסירו היפר-קישוריות פריאטור-אינסולרית, ומתילפנידאט הגדיל לבדו צימוד מצחי-מפורלי-קודקודי וסטריאטור-למי; בהשוואה הישירה בתוך המטופלים לא נמצא אפקט כלל-מוחי או שינוי ביצוע (Kowalczyk et al., 2023; doi:10.1007/s00213-023-06422-7; PMID 37500785). העדר הבדל מול ביקורת וניגוד סיבתי ישיר הם מבחנים שונים.

הדינמיקה מוסיפה אפשרות אחרת. בבוגרים בריאים, מתילפנידאט הגדיל תפוסה וזמן שהייה במצב הנשלט בידו FPN, והשינוי נקשר לביצוע מהיר יותר בעומס נמוך בלבד (Yan et al., 2025; doi:10.1523/JNEUROSCI.1693-24.2025; PMID 40101961). בילדים עם ADHD שלא טופלו קודם, מתילפנידאט אקוטי הפחית גמישות כלל-מוחית בשתי מטלות go/no-go, וירידה גדולה יותר בגמישות נקשרה לשיפור (Nugiel et al., 2025; doi:10.1038/s41398-025-03694-9; PMID 41271625). במהלך משימה, פחות מעבר עשוי להיות טוב יותר.

רשת הקשב הגבית (DAN; Dorsal Attention Network) תומכת בהכוונה מלמעלה למטה, אך אין ראיה שהתרופות פועלות תמיד באמצעות הגברת DAN. במחקר diffusion במבוגרים, אלומת SLF-I גבית קטנה יותר לפני טיפול נקשרה לסיכוי נמוך יותר להגיב למתילפנידאט-23-023-1038/doi:10.1038/s41398-023-023-1038-0; PMID 37777529; w-02598. זהו מנבא מבני בסיסי, לא שינוי מבני שיצרה התרופה.

תוכנית רב-מודאלית גדולה מ-2025 מצאה שקישוריות הקשורה לחשיפה לממריצים התאימה יותר לעוררות, שינה, תגמול, רשת הבולטות ומערכת קודקודית-זיכרונית (parietal-memory) מאשר ל-DAN. מתילפנידאט אקוטי בחמישה בוגרים בריאים בעלי סריקות רבות הפך דפוס דמוי חסך שינה (Kay et al., Cell; doi:10.1016/j.cell.2025.11.039; PMID 41448140). הזרוע הטבעית בילדים אינה מוכיחה סיבתיות, וחמישה בריאים אינם ADHD; בכל זאת, זו ראיה נגדית מרכזית לסיפור "חיזוק רשת קשב".

מחקר fMRI אקוטי במבוגרים מ-2024 לא מצא אפקט קטגוריאלי של ממריץ. חלוקה post hoc לבקרה תגובתית ולבקרה יזומה הציעה עלייה מצחית-קודקודית רק בתת-הקבוצה התגובתית (Thunberg et al.; doi:10.3389/fphar.2024.1412178; PMID 39050752). יש לדווח את האפס הקטגוריאלי ולתייג את אפקט תת-הקבוצה כטעון שכפול.

### 157 רשת הבולטות והרשת הצינגולו-אופרקולרית

האינסולה הקדמית, ה-dACC וה-midcingulate משתתפים בזיהוי אירוע רלוונטי, שימור מערך משימה ותיאום בקרה. המטא-אנליזה מ-2014 מצאה אפקט חריף יחסית יציב ב-IFG/insula ימני. מטא-אנליזה השוואתית מ-2024 מצאה שלממריצים ולתרופות שאינן ממריצות היו עליות חופפות ב-SMA שמאלי, midcingulate ו-superior frontal, עם מיפוי בולט לרשת הקשב הגבית; לצד זאת היו אפקטים סגוליים לתרופה ומיתון לפי גיל ומין (Pan et al.; doi:10.1017/S003329172400285X; PMID 39806554).

מחקר Cai קישר שינוי בין רשת הבולטות ל-DMN להפחתת שונות, ועבודת Kay הצביעה על בולטות ועוררות יותר מאשר על DAN. הפרשנות הנתמכת היא שתרופה עשויה לשנות בוררות — מה מקבל כוח התנהגותי — ולא רק להגביר מודול ביצוע.

עם זאת, אין להציג את רשת הבולטות כמתג מרכזי שמכבה DMN. קישוריות BOLD אינה מוכיחה מתג סיבתי, והאטלסים חלוקים ביחסים בין Salience Network, Ventral Attention Network והרשת הצינגולו-אופרקולרית. הממצא הוא תיאום מבוזר ותלוי הקשר.

### 158 סטריאטום, תגמול ולמידת חיזוק

מעורבות סטריאטלית ברמת PET של DAT, אך תוצאתה התפקודית משתנה לפי שלב תגמול, גנוטיפ, מין, מטלה ותחלואה נלווית. שלושה חודשי OROS מתילפנידאט קירבו פעילות של גרעין האקומבנס והתלמוס לטווח ביקורת בתגמול נמוך בלבד (Mizuno et al., 2013; PMID 24179790). בפייולט גנטי-תפקודי, התרופה החלישה מודולציית תגמול סטריאטלית מוגברת רק בנשאי DAT1 9R; בקרב 10R homozygotes לא נמצא אפקט אבחנתי (PMID 25485641).

במבוגרים, wanting לאחר מנה וקישוריות הסטריאטום הגחוני הפרידו בין מגיבים ללא-מגיבים בהמשך, אך היו רק חמישה לא-מגיבים (Rode et al., 2023; doi:10.1016/j.jpsychires.2023.05.073; PMID 37269772). ליסדקסאמפטמין נקשר לעלייה בתגובתיות של מערכות למידת תגמול במחקר של 20 מבוגרים (Newcorn et al., 2024; PMID 38101205). מלחי אמפטמין יצרו שינוי תגמול שונים בילדים עם ובלי סיכון חיצוני/שימוש בחומרים (PMID 38293912). תגמול הוא מנגנון סביר והטרונגי, לא מעגל חסר יחיד.

התלמוס והמוחון תורמים לתזמון, לוויסות מעבר מידע (gating), לחיזוי, לתנועה ולמצב קוגניטיבי, אך נעלמים לעיתים מסיפור DMN מול "משימה". מתילפנידאט שינה פרפוזיה תלמית בילדים ולא במבוגרים במחקר האקוטי (PMID 27942455). פעילות תלמית בתגמול נמוך השתנתה לאחר שלושה חודשי טיפול (PMID 24179790). השוואה לא־אקראית של 12 שבועות מצאה שמתילפנידאט ואטומוקסטין העבירו חלק ממדדי מרכזיות דרגה (degree centrality) במעגלים מצחיים-צינגולריים-קודקודיים-מוחוניים, עם אפקטים מוחוניים מצומצמים יותר לאטומוקסטין ומתאמים שונים לפי תרופה (PMID 35524732; doi:10.1093/ijnp/pyac028; Fu et al., 2022).

במבוגרים, עלייה אקוטית בקישוריות בין vermis VI לבין הקורטקס הקדם־מרכזי (precentral cortex) ניבאה תגובה לאחר חודשיים. השינוי המועיל התרחק, לא התקרב, מממוצע הביקורת (Pretzsch et al., 2025; PMID 39962109; doi:10.1038/s41598-025-87204-3). תועלת ללא התכנסות היא פיצוי אפשרי, לא כישלון.

#### 160 EEG, ERP ושונות עצבית

EEG מספק רזולוציה של מילישניות אך כרוך בבעיית מקור הפוכה ובגמישות אנליטית. מתילפנידאט יכול לשנות הספק ספקטרלי, פוטנציאלים תלוי־אירוע ועקביות בין ניסיונות. מחקר מ־2019 הציע שמודולציה של "רעש עצבי" עומדת בבסיס חלק מן היעילות (PMID 31103546; doi:10.1016/j.bpsc.2019.03.011; Pertermann et al.). אך יש להגדיר רעש: שונות הספק, יציבות פאזה, אנטרופיה ושונות התנהגותית אינם אותו מדד.

במחקר מנוחה מ־2017, יחס theta/beta ירד אחרי מתילפנידאט בעיקר משום ש־beta עלה, לא משום ש־theta ירד לטווח נורמטיבי (PMID 27798290). במחקר מגיבים מועשר בן שישה חודשים, מתילפנידאט ודקסאמפטמין קירבו הספק EEG לביקורת למרות פרופילי בסיס שונים; סלקציה של מגיבים והיעדר אקראיות מנפחים פירוש של "נרמול" (PMID 27552823).

מחקר EEG ממוקד־מקור בן שמונה שבועות השווה דקסמתילפנידאט, גואנפצין ושילוב בזמן זיכרון עבודה מרחבי. דינמיקת beta ודפוסי הניבוי השתנו לפי טיפול ולפי שלב המטלה (Michelini et al., 2023; PMID 35963558; doi:10.1016/j.jaac.2022.06.017). שיפור דומה יכול להיווצר במסלולים פיזיולוגיים שונים. סמני EEG עדיין אינם בוחר תרופה אוניברסליים.

#### 161 קישוריות דינמית, גמישות וזמן שהייה

הניתוח הדינמי מתקרב לשאלת Flow Hijacked: האם התרופה משנה את ההסתברות להיכנס למצב תומך משימה ולהישאר בו? במודל semi-Markov, למצב  $i$  יש התפלגות זמן שהייה  $F_i(\tau)$ , ולא משך גאומטרי חסר־זיכרון. אפקט תרופה יכול להיכתב

$$\Delta h_i(\tau) = h_i^{\text{drug}}(\tau) - h_i^{\text{placebo}}(\tau),$$

כאשר  $h_i(\tau)$  היא פונקציית הסיכון לעזוב את מצב  $i$  לאחר שהייה  $\tau$ . ערך שלילי במצב תומך משימה פירושו יציבות ארוכה יותר, אך רק אם המצב נקשר מראש לביצוע מועיל.

ניסוי NeuroImage מ־2022 דיווח שמתילפנידאט תיקן חלק מדינמיקת הרשת החרیגה בילדים (Mizuno et al.; PMID 35640787; doi:10.1016/j.neuroimage.2022.119332). המחקר הביסאיני מ־2023 קישר מצב חבוי וצימוד DMN-בולטות לשונות בביצוע (PMID 37491674). מחקר 2025 מצא שפחות גמישות תחת התרופה נקשרה לביצוע טוב יותר (PMID 41271625). ביחד, הראיות תומכות באפשרות של ייצוב אקוטי של תצורות מועילות.

הן אינן מוכיחות ש־ADHD תמיד מאופיין בעודף גמישות או בזמני שהייה קצרים. מיקוד יתר (hyperfocus) יכול להיות מצב יציב מדי עם שחרור יקר. טיפול מיטבי עשוי להפחית יציאות לא רצויות בלי להפוך את כל המערכת לקשיחה.

#### 162 ילדים ומבוגרים יכולים להראות אפקטים מנוגדים

התפתחות משנה ביטוי קולטנים, היפרדות בין רשתות, מיאלינציה, אסטרטגיית מטלה, מטבוליזם והיסטוריית טיפול. איחוד גילאים יכול למחוק אפקט ואף להפוך את סימנו. תגובת התלמוס הייחודית לילדים והירידה הקורטיקלית החזקה יותר במבוגרים הן דוגמה ישירה (PMID 27942455; Schrantz et al., 2017). גם דירוגי היעילות הקלינית שונים לפי גיל.

הבדל בין מחקר ילדים למחקר מבוגרים אינו בהכרח כישלון שכפול; מנגד, אינטראקציית גיל במדגם קטן יכולה להיות מקרית. נדרשים מחקרים אורכיים מרוב־דיגל ובהספק מספיק. אין לומר "התרופה עושה X למוח של ADHD" בלי לציין אוכלוסייה התפתחותית.

ממוצע קבוצתי מאחד מגיבים, לא־מגיבים ומפסיקים. יש להבחין בין ארבעה תפקידי סמן:

- **פרוגנוסטי:** מנבא שיפור בלי קשר לטיפול.
- **מנבא־טיפול:** מקיים אינטראקציה עם בחירת התרופה.
- **מתווך:** משתנה עקב הטיפול ונושא חלק מן האפקט לתוצאה.
- **מתאם:** נע יחד עם התגובה בלי כיוון סיבתי מוכח.

פעילות בסיסית בגרעין הזנבי ניבאה תגובה יחסית טובה יותר למתילפנידאט מאשר לאטומוקסטין, ופעילות מוטורית נקשרה לתגובה לאטומוקסטין במחקר נוער קטן (Schulz et al., 2017; doi:10.1016/j.jaac.2017.04.005; PMID 28647012). מחקר מ־2026 מצא שני פרופילים קוגניטיביים משוכפלים עם תגובה שונה: פרופיל עיכוב תגובה הגיב היטב לאטומוקסטין, ופרופיל קשב מתמשך הגיב היטב רק למתילפנידאט (Leikauf et al.; doi:10.1016/j.jaac.2025.07.007; PMID 40681145). דרוש ניסוי פרוספקטיבי המקצה טיפול לפי הפרופיל.

גם גודל מסלול DAN, בולטות תגמול לאחר מנה וקישוריות מוחון-מוטוריקה אקוטית הוצעו כמנבאים. הם מתנגדים להנחה שהאבחנה לבדה קובעת מנגנון. הם עדיין אינם מצדיקים הקצאת תרופה שגרתית לפי הדמיה.

#### 164 ניבוי טיפול לעומת שינוי שנגרם מטיפול

נניח ש־ $X_0$  הוא מדד רשת לפני טיפול,  $M_1 - M_0$  שינוי שנצפה, ו־ $Y$  תוצאה. המודל

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_0 + \beta_2 T + \beta_3 (X_0 \times T) + \epsilon$$

בודק אם  $X_0$  מנבא תגובה דיפרנציאלית לטיפול  $T$ . הוא אינו מראה שהטיפול שינה את  $X$ . ניתוח תיווך שואל אם  $T \rightarrow \Delta M \rightarrow Y$ , ודורש סדר זמנים, הקצאה אקראית והנחות חזקות על ערבול בין המתווך לתוצאה. מחקרי הדמיה רבים נקראים "מכניסטיים" כשהם למעשה מנבאים; אחרים מראים שינוי בלי לקשור אותו להתנהגות. במחקר PET הדו־ליגנדי מ־2026, מתילפנידאט שינה קשירת DAT/NET והקוגניציה השתפרה, אך השינויים לא היו מתואמים (Oya et al.; PMID 41128391). שינוי מקביל אינו תיווך.

#### 165 ביקורת מושג ה"נרמול"

"נרמול" דורש יעד נורמטיבי מוגדר ותכנון המראה תנועה אליו. אם  $\mu_C$  הוא ממוצע ביקורת ו־ $x_0, x_1$  הם מדדי אדם לפני ואחרי, מדד התכנסות סקלרי הוא

$$N = |x_0 - \mu_C| - |x_1 - \mu_C|.$$

$N > 0$  מצוין התקרבות לממוצע. גם אז יש לשאול: האם המדד אמין באדם? האם ההבדל הבסיסי שוכפל והיה משמעותי? האם התרופה גרמה לשינוי ולא תנועה, אימון או הבשלה? האם ההתכנסות תיווכה תפקוד? האם ממוצע הביקורת בכלל מיטבי לאותו אדם ומצב?

המונח מוצדק רק מקומית: ניגוד אקטיבציה מסוים, במטלה מסוימת, אחרי חשיפה מסוימת. הוא אינו מוצדק כאשר הביקורת לא נסרקה שוב, קבוצת הטיפול נבחרה חתכית, השיפור התרחק מהממוצע או שאין קשר להתנהגות.

מחקר מבני מ־2024 השתמש בשפת נרמול משום שילדים מטופלים בעלי תסמינים נמוכים לא נבדלו מביקורת בעובי insula ימנית ובנפח nucleus accumbens שמאלי, בעוד ילדים לא מטופלים בעלי תסמינים גבוהים נבדלו (Wu et al.; doi:10.1038/s41386-024-01831-4; PMID 38409281). ללא סריקה לפני טיפול והקצאה אקראית, שקילות חתכית אינה אפקט תרופה; סלקציה וחומרה הן חלופות.

#### 166 התכנסות, פיצוי ושיפור ללא שינוי רשת מדיד

יש לפחות ארבע ארכיטקטורות טיפול:

1. **התכנסות:** מדד חריג ואמין מתקרב לטווח ביקורת והשינוי נקשר לתועלת.
2. **פיצוי:** המערכת מגייסת תצורה חלופית המשפרת ביצוע בלי להיעשות דומה יותר לביקורת. שינוי vermis-precentral שניבא תגובה והתרחק מן הביקורת הוא דוגמה (PMID 39962109).
3. **שיפור ללא שינוי רשת מזהה:** התסמינים או הביצוע משתפרים, אך המדד שנבחר אפס. המנגנון יכול להיות במקום אחר או שהמדידה אינה רגישה.
4. **שינוי רשת ללא שיפור:** תרופה משנה פיזיולוגיה או מקרבת ניגוד לביקורת בלי תועלת בביצוע.

| לא נמצאה תועלת התנהגותית                                  | נמצאה תועלת התנהגותית                                          |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| פעולה פיזיולוגית בלי ערך תפקודי מוכח<br>אפס בתנאים שנבדקו | תיווך אפשרי, פיצוי או שינוי מקביל<br>מנגנון אחר או מדד לא רגיש |
|                                                           | נמצא שינוי רשת<br>לא נמצא שינוי רשת                            |

רק התא העליון-שמאלי מזמין טענה מכניסטית, וגם בו תיווך דורש מבחן ישיר.

#### 167 תועלת אקוטית אינה ארגון עצבי מתמשך

תרופה אקוטית יכולה להעלות זמנית את ההסתברות למצב מועיל. ארגון מחדש מתמשך פירושו שהמערכת נשארת שונה אחרי חלוף מצב התרופה, או שחשיפה חוזרת יוצרת למידה והתפתחות שמעבר לפעולה המיידית. הראיה החזקה יותר הזו מוגבלת ומעורבת.

מחקרי אורך בהדמיה קטנים לעיתים קרובות, פתוחים ומעורבלים לפי בחירת טיפול. ניתוח ABCD המתוקן לא הראה "נרמול" סטריאטלי רחב המקושר לתסמינים במשך שנתיים (PMID 39505862). PET לאחר שנה הציע הסתגלות DAT ולא שימור פשוט של המצב האקוטי (PMID 23696790). סקירה מ-2024 קבעה שאפקטים אקוטיים על מעגלים נתמכים יותר מן הטענה לנרמול ממושך והדגישה מדגמים קטנים והטרוגניים (Parlatini et al.; doi:10.1016/j.neubiorev.2024.105841; PMID 39098738).

המסקנה העמידה היא שתרופות יכולות לשנות אקטיבציה, קישוריות, שונות ודינמיקת מצבים אקוטית ולעיתים לאורך שבועות; חלק מן השינויים נקשרים לשיפור. הכיוון, הרשת, הגיל והמשך אינם אחידים. אין "מוח מנורמל" אוניברסלי.

#### 168 פרשנות Flow Hijacked: תרופה כהפרעה לפרמטרים

**פרשנות נתמכת, לא מנגנון יחיד מוכח.** בתוך מעטפת הקיימות של מצב המשימה (Task-State Viability Envelope; TSVE), תרופה עשויה:

- להגביר ייצוגים רלוונטיים למשימה;
- להגדיל ערך או נמרצות של פעולה שתוצאתה רחוקה;
- להפחית את פונקציית הסיכון ליציאה לא רצויה;
- להאריך זמן שהייה בתצורה מועילה;
- לשנות בוררות בולטות כך שמסיח יגרום להעתקה קטנה יותר;
- להפחית שונות עצבית או התנהגותית;
- להקטין אנרגיית בקרה הנדרשת לכניסה למצב תומך משימה;
- להעביר עוררות לטווח המאפשר בקרה.

אלה חתימות שונות. גואנפצין עשוי להשפיע על יציבות קדם-מצחית ועל טון סימפטי בדרך שונה ממתילפנידאט. אטומוקסטין עשוי לשנות בקרה קטכולאמינרגית קדם-מצחית ללא שחרור סטריאטלי דמוי אמפטמין. ממריץ יכול לשנות בולטות תגמול אצל מגיב אחד ולייצב תצורת רשת אצל אחר.

ניבוי Flow Hijacked הוא רב-משתני: שני אנשים בעלי אותה ירידה בציון תסמינים יכולים להראות שינויים שונים בזמן כניסה, בזמן שהייה, ברגישות להפרעה, בשחרור מסתגל ובזמן חזרה. טיפול המאריך שהייה אך מקשה על שחרור יכול לסייע בעבודה רגילה ולהכביד על מיקוד יתר. טיפול המשפר עוררות אך לא מדיניות פעולה נלמדת יכול להעמיד קיבולת לרשות האדם בלי לקבוע לאן תופנה.

| המשימות | ראיה מתנגדת | הסיפור המועדף |
|---------|-------------|---------------|
|---------|-------------|---------------|

## 169 פנקס סתירות לטענות תרופה-רשת

| המשימות                                 | ראיה מתנגדת                                                     | הסיפור המועדף                  |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| ויסות וצימוד חשובים מדיכוי כללי         | מתילפנידאט העלה מדד DMN שנקשר לתועלת (PMID 36717325)            | התרופה מדכאת DMN               |
| DAN אינו הנתבי היחיד ואף לא בהכרח הראשי | מחקר גדול מופה אפקטים לעוררות ולתגמול, לא ל-DAN (PMID 41448140) | התרופה מחזקת רשתות קשב         |
| מיטב הגמישות תלוי מצב ומטלה             | MPH הפחית גמישות והשיפור נקשר לייצוב (PMID 41271625)            | יותר גמישות תמיד טובה          |
| פיצוי יכול להיות טיפולי                 | שינוי מוחון-מוטוריקה מועיל התרחק מביקורת (PMID 39962109)        | תועלת היא התקרבות לביקורת      |
| תת־קבוצה ומצב הם חלק מן המנגנון         | גיל, מין, גנוטיפ, סיכון דו־קוטבי ופרופיל קוגניטיבי ממתנים       | לכל משפחת תרופות אפקט רשת אחד  |
| חובה לציין סקאלת זמן                    | הסתגלות DAT וראיה סיבתית חלשה בשנתיים                           | אפקט אקוטי מעיד על תיקון כרוני |
| פעולה מולקולרית ותיווך קליני נפרדים     | שינוי קשירת DAT/NET לא נקשר לשיפור קוגניטיבי (PMID 41128391)    | תפוסת מטרה מתווכת תועלת        |
| יעילות יכולה להיראות כפחות פעילות       | אטומוקסטין שיפר עיכוב עם ירידת IFG/ACC (PMID 28657141)          | אקטיבציה קדם־מצחית חייבת לעלות |
| נקודות קצה עצביות דורשות תיקוף התנהגותי | לעיתים הופיעה התכנסות בלי שיפור בביצוע                          | שינוי רשת מבטיח תפקוד          |

## 170 מה מבוסס, מה נתמך ומה עדיין השערה

### ראיה מבוססת

- כמה תרופות מפחיתות תסמיני ליבה לאורך שבועות בניסויים אקראיים.
- מתילפנידאט מערב DAT ו־NET; אמפטמינים הם סובסטרטים בעלי פעולה משחררת; אטומוקסטין מעכב NET; אגוניסטים אלפא-2 פועלים בקולטנים אדרנרגיים.
- בתנאים מסוימים תרופה משנה אקטיבציה, קישוריות, תנודות ומדדי מצב דינמיים.
- האפקט משתנה לפי מולקולה, גיל, מטלה, חשיפה ואדם.

### פרשנות נתמכת

- חלק מן התועלת עשוי לעבור דרך הגבר, עוררות, משקל תגמול, יציבות רשת ויחסים בין מערכות פנימיות וחיצוניות.
- חלק מן ההשפעות מתואר טוב יותר כייצוב או כפיצוי מאשר כהפעלה כללית או "נרמול".
- מעורבות במטרה חיונית לפעולת התרופה, אך אינה מסבירה לבדה תגובה קלינית.

### סינתזה סבירה

- משפחות שונות עשויות להרחיב את TSVE בשילובים שונים של עלות כניסה נמוכה, סיכון יציאה נמוך, זמן שהייה ארוך ורגישות שונה לתגמול.
- תרופה עשויה ליצור מצב שבו קל יותר ללמוד אסטרטגיות, אך ראיית התיווך הישירה מוגבלת.

### השערת Flow Hijacked

- ייתכן שהסמן התרופתי האינפורמטיבי ביותר יהיה חתימת מעבר אישית — שינוי בהסתברות כניסה, בהגברת הפרעה, בסיכון היציאה, בשחרור מסתגל ובזמן החזרה — ולא ממוצע אזורי סטטי. זהו ניבוי מחקרי, לא סמן מאומת.

### שאלות פתוחות

- אילו מדדים דינמיים משתחזרים בין סורקים ומטלות?
- האם שינוי אקוטי מנבא תפקוד לאחר שנים?
- האם מגיבים מתכנסים, מפצים או נחלקים לתת־מנגנונים?
- האם ניתן להפחית יציאה לא רצויה בלי לפגוע במעבר מסתגל או בקוגניציה יצירתית פנימית?
- איזה שינוי הוא פרמקולוגי ואיזה נוצר משום שביצוע מוצלח משנה למידה וניסיון?

### גבול הראיות

**סיכום חלק XII.** תרופה אינה מדליקה רשת משימה אחת ואינה מכבה את רשת ברירת המחדל. היא מחוללת הפרעה מבוקרת במערכת רב־סקאלרית. בתנאים מסוימים שינוי זה משפיע על עוררות, תגמול, הגבר, צימוד, שונות או יציבות מצב כך שהבקרה נעשית זמינה יותר. האובייקט המדעי הוא חתימת רשת סגולית לטיפול, לאדם, למטלה ולזמן — לא תמונה אוניברסלית של "נרמול".

## מה יידרש כדי לטעון לנרמול עצבי

המונח "נרמול" מקבל משמעות רק כאשר מדד שהיה שונה מקבוצת השוואה מוגדרת נע לכיוון אותה קבוצה תחת טיפול, משימה, מינון וטווח זמן שצוינו. גם אז המילה אינה מוכיחה תיווך או החלמה. מדד יכול להתקרב לממוצע בלי לגרום לשיפור קליני; אדם יכול להשתפר באמצעות פיצוי בעוד המדד נותר לא טיפוסי; וממוצע קבוצתי יכול להסתיר כמה מסלולים.

קל במיוחד לקרוא יתר על המידה דימות תרופתי חריף. מנה יחידה יכולה לשנות בו זמנית טונוס כלי דם, עוררות, תנועה, ביצוע ופעילות עצבית. טיפול מתמשך מוסיף הסתגלות, למידה, חשיפה, ברירת מגיבים והפסקה. השוואה חתכית בין אנשים הנוטלים תרופה לכאלה שאינם נוטלים אינה יכולה להפריד את השפעת הטיפול מן הסיבות שבגללן התחיל או נמשך.

התכנון החזק יותר משלב הקצאה אקראית כאשר הדבר אפשרי, מדידות חוזרות, תנאי ביקורת אמין, תזמון פרמקוקינטי, בדיקת תיווך התנהגותי ומעקב לאחר חשיפה מתמשכת. הוא שואל אם שינוי עצבי מנבא תפקוד מאוחר מעבר לחומרת הבסיס ואם הקשר משתחרר. עד אז יש לתאר תרופה כמוססת התנהגות רשתית שנמדדה בפרדיגמות מסוימות, ולא כמתקנת רשת אוניברסלית של הפרעת קשב.

### שינוי מוחי לאחר תרופה עדיין אינו מנגנון של החלמה

מחקרי דימות-תרופה ניצבים בעמדה היסקית תובענית. עליהם להראות שהתרופה שינתה אות, שהאות קשור לפעולה קוגניטיבית מוגדרת, ורצוי שהשינוי מסביר תועלת קלינית או תפקודית. מחקרים רבים מבססים רק את החוליה הראשונה. מעורבות יעד חשובה, אך אינה תיווך.

תכנון חריף ותכנון כרוני משיבים על שאלות שונות. מנה יחידה מגלה מודולציה מיידית סמוך לשיא חשיפה. טיפול חוזר מוסיף למידה, הסתגלות, שינויי שינה ותיאבון, ציפייה, היענות והיכרות עם המשימה. התקרבות חריפה לממוצע של קבוצת השוואה אינה מוכיחה נרמול מתמשך. מנגד, היעדר שינוי חריף אינו מוכיח שלטיפול ממושך אין מנגנון.

במקום המילה נרמול דרוש וקטור של תצפיות. האם הפעלה עלתה או ירדה באזור ובשלב מוגדר? האם השתנו לכידות בתוך רשת או הפרדה בין רשתות? האם השינוי הופיע רק בניסיונות מוצלחים? האם הוא נקשר לתסמינים, לדיוק, לשונות או לאף תוצא? האם ערכי הייחוס של קבוצה לא מטופלת, פלצבו וקבוצת השוואה היו יציבים? בלי הפרטים, המילה נרמול דוחסת תוצאות אפשריות רבות לתווית מחמיאה אחת.

גיל חשוב מפני שמערכת הייחוס מתפתחת. אין להשליך דפוס בילדים על מבוגרים, וממוצע ביקורת אינו נקודת מיטב נצחית. גם היסטוריית טיפול משנה: הפסקה זמנית מפחיתה השפעה חריפה אך אינה מוחקת חשיפה התפתחותית או את הברירה שהובילה לטיפול. מדגם שלא טופל מפחית ערבוב אחד אך עשוי להיות צעיר ובררני. תנועה, עוררות, השפעה וסקולרית וביצוע משימה יכולים לשנות את האות ללא המנגנון המוצע.

התכנון החזק יסלב הקצאה אקראית, דגימה פרמקוקינטי, דימות חוזר, תוצאים אקולוגיים ותיווך שנרשם מראש. הוא ימדוד כניסה, ביצוע יציב, מעידה, חזרה ושחרור מסתגל ולא יסתפק בממוצע של מקטע. מודלים דינמיים יאומנו בתת-מדגם ויבחנו במפגשים שלא נראו, תוך העברת חלופות של תנועה ופיזיולוגיה אל ניתוח אי-הוודאות.

ייתכנו חתימות טיפול שונות. תרופה אחת תקצר חביון כניסה בלי לשנות שהייה; אחרת תפחית סיכון יציאה אך תקשה על מעבר מסתגל. התערבות התנהגותית יכולה להשאיר מדד עצבי מקומי ללא שינוי ובכל זאת להפוך רמז ושגרה ליעילים. שני טיפולים עשויים לשפר אותו ציון דרך מסלולים שונים במרחב המצבים. זו סיבה למדוד כמה שכבות, לא להסיק את המסלול מן התוצאה.

תוצאות אפס חשובות במיוחד. אי-עקביות בממצאי רשת מגבילה טענה על נתיב עצבי משותף ויכולה לחשוף תלות במשימה, גיל, עיבוד או מצב מגיב. הרצאה מנגנונית חייבת לשמור את האפסים, מפני שהם מגדירים מה דימות תרופתי עדיין לא ביסס.

המסקנה המדויקת צרה ומועילה יותר מן המשפט "התרופה מנרמלת את מוח הפרעת הקשב". תרופה יכולה לשנות איתות קטכולאמיני, התנהגות וחלק מן המדדים העצביים במנוחה או במשימה. אילו שינויים מתווכים שיפור מתמשך ומשמעותי בחיים, ואצל מי, נותרה שאלה אמפירית פעילה.

### שרשרת סיבתית יכולה להיכשל בכל חץ

נכתוב את המנגנון המוצע כרצף: חשיפה לתרופה משנה איתות קטכולאמיני; האיתות משנה פרמטר רשתית; הפרמטר משנה פעולה קוגניטיבית; הפעולה משנה תפקוד יומיומי. ראייה לחץ אחד אינה מאמתת את השאר. ממצא PET יכול לתמוך במעורבות יעד בלי לזהות נתיב רשתית. שינוי בדימות יכול להיות קשור לדיוק בלי לתווך תסמין. תגובה קלינית יכולה להופיע ללא החתימה שנמדדה.

תיווך חזק כאשר החשיפה קודמת למתווך, המתווך קודם לתוצאה, הטיפול מוקצה אקראית, ערבוב לאחר ההקצאה מטופל ומתווכים חלופיים נמדדים. מחקר דימות קטן כמעט לעולם אינו ממלא הכול. ערכו יכול להיות ביצירת השערה ובהצבת מגבלות, לא בסגירת השרשרת.

ניתוח של מגיבים בלבד מסוכן. הגדרת תגובה לאחר הטיפול ואז חיפוש דפוס עצבי אצל המגיבים יכולה ליצור ברירה מלאכותית. חיזוי בסיס, מעורבות יעד ותיווך הם ניתוחים שונים וזקוקים למדגמי תיקוף נפרדים. סמן צריך להוסיף מידע מעבר לנתונים קליניים זמינים; דיוק סיווג מבודד אינו מספיק.

הטענה הרשתית צריכה לשרוד התאמת ביצוע. אם מטופלים מבצעים טוב יותר, האות שלהם עשוי לשקף מצב משימה אחר ולא פעולה ישירה של התרופה. אפשר להשוות ניסיונות בעלי דיוק דומה או למדל יחד אות וביצוע, תוך הכרה בכך שגם התאמה על משתנה שלאחר טיפול יוצרת הטיה. אין תיקון מכני לשאלה סיבתית עמומה. יש לבחון גם חלופות שאינן עצביות צרות. שיפור שינה, ירידה בקונפליקט, תרגול חוזר, ציפייה והפחתת הימנעות יכולים לשנות תפקוד לאורך טיפול. הם אינם מבטלים מנגנון מוחי, מפני שכל חוויה תלויה במוח, אך הם מונעים ייחוס של כל מסלול לאות דימות יחיד.

מפת הטיפול של Flow Hijacked שימושית כאשר היא מותנית. מעטפת רחבה יותר, שהייה ארוכה או הגבר הפרעה נמוך הם מתווכים מועמדים. לכל אחד נדרש מדד והפרכה. עד אז הם מארגנים שאלות מחקר, לא מאשרים נרמול.

### שינוי חריף אינו נרמול התפתחותי

מנה יחידה יכולה להדגים מעורבות יעד או שינוי מיידי בפעילות הקשורה לביצוע. היא אינה מראה שאותה תצורת רשת נשמרת לאחר פינוי התרופה, שחשיפה חוזרת יצרה למידה או שמסלול ההתפתחות השתנה. לטענות אלה נדרשות מדידות אקראיות חוזרות, משוויים אמינים ותוצאות מעבר לסורק.

יש להפריד לפחות ארבעה זמנים. בדקות עד שעות נמדדים חשיפה, תפוסת נשא, עוררות וביצוע חריף. במשך שבועות נמדדים טיטריציה, הסתגלות, תרגול ותופעות לוואי. במשך חודשים נבחנים תפקוד, היענות ושינוי סביבה. במשך שנים נשאלות שאלות של התפתחות, בריאות וסיכון. חץ שנמצא בקנה זמן אחד אינו רשאי לנדוד לאחר.

גם "נרמול" זקוק להגדרה. התקרבות לממוצע ביקורת יכולה להיות תועלת, פיצוי, שינוי אסטרטגיה או תוצאת התאמת ביצוע. אם חתימה נוירונית חוזרת לכיוון ביקורת אך אינה מתווכת תפקוד, משמעותה הקלינית מוגבלת. אם תפקוד משתפר ללא החתימה, המנגנון המוצע אינו הכרחי.

תכנון חזק מודד לפני טיפול, בזמן חשיפה ולאחר חלון שטיפה מתאים, ומשווה פלצבו או טיפול פעיל. הוא שומר הקצאה, מדווח היסטוריית תרופות, מודד תנועה ומפריד ניסיונות לפי ביצוע. במדגם אורכי יש לתעד שינוי שינה, למידה, משפחה ובית ספר, מפני שהם יכולים לתווך תוצאה בלי להיות פעולה ישירה של התרופה על רשת.

מודל תיווך מציב סדר ברור: הקצאה קודמת לחשיפה, החשיפה לשינוי מועמד, השינוי לפעולה קוגניטיבית, והפעולה לתפקוד. ערבוב לאחר הקצאה, נשירה וברירה של מגיבים יכולים לשבור כל חץ. חיזוי בסיסי, מעורבות יעד ותיווך אינם אותו ניתוח; כל אחד זקוק לתיקוף משלו.

בעדשת Flow Hijacked, הארכת שהייה או הקטנת רגישות להפרעה הן השערות מתווכות. כדי לבססן צריך למדוד זמני מצב, להפעיל הפרעות מבוקרות ולהראות שהשינוי מנבא התאוששות ותפקוד מעבר לשיפור ממוצע. עד אז תרופה כמודולטור דינמי היא מסגרת מחקרית מבטיחה, לא הוכחה לנרמול יציב.

גם תוצאה של אפס יכולה להכריע. אם הטיפול משפר תסמינים אך זמני ההשייה והמעבר אינם משתנים באופן מהימן, המודל הדינמי המסוים אינו מתווך הכרחי. אם החתימה משתנה בלי תועלת תפקודית, חשיבותה הקלינית נשארת לא ידועה. המפה חייבת לאפשר לשני המסלולים הללו לשנות את המסקנה.

# פסיכותרפיה, התנהגות והארכיטקטורה המקיפה את הקשב

פסיכותרפיה והתערבות התנהגותית יכולות לשנות מדיניות, רמזים, הרגלים וסביבת ביצוע גם בלי להזכיר תיקון עצמי.

## טענת החלק

טיפול פסיכולוגי או התנהגותי אינו חייב להוכיח ש"תיקן רשת מוחית פגומה" כדי לחולל שינוי ממשי. הוא יכול לשנות את צורת המשימה, את עיתוי הרמז, את רצף הפעולות, את לוח החיזוקים, את משמעות הכישלון, את ההסתברות להתחיל ואת הדרך לחזור לאחר מעידת קשב. אלה אינם קישוטים סביב ליבה "ביולוגית באמת"; הם חלק מן המערכת המצומדת אדם-סביבה שבה הפגיעה מתממשת או מצטמצמת.

לכן השאלה המדעית איננה רק "האם טיפול עובד?" אלא: **איזו שכבת תוצאה השתנתה, מי מדד אותה, מול איזו קבוצת השוואה, למשך כמה זמן, ומה נמדד ישירות לגבי המנגנון?** ירידה בדירוג תסמינים, עלייה בהתנהגות ממוקדת-משימה בכיתה, השלמת דוח בעבודה, ירידה בעימותים בבית ושינוי באות BOLD הם כולם נתונים אפשריים. הם אינם אותו נתון.

### בבול הראיות

**בבול ראיות.** אפשר לבסס תועלת קלינית גם בלי הדמיה. מנגד, שינוי ב־EEG או ב־fMRI אינו מוכיח כשלעצמו תיווך טיפולי, העברה לחי' היומיום או ארגון־מחדש עצבי מתמשך.

### מפת ההתערבויות

| מספחת התערבות                         | יעד עיקרי                                 | שכבת התוצאה הנתמכת ביותר                | מה מגביל את המסקנה                                                               | ראיה עצבית ישירה ב־ADHD                      |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| טיפול קוגניטיבי־התנהגותי מותאם ל־ADHD | תכנון, ביצוע, פרשנות כישלון וחזרה למסלול  | תסמינים ותפקוד נבחר אצל מבוגרים         | השפעות קטנות יותר מול השוואה פעילה איכותית; חבילות טיפול שונות                   | בדרך כלל אין                                 |
| טיפול מטא־קוגניטיבי                   | ניטור עצמי, זמן, ארגון ורצפי פעולה        | דירוגי מבוגרים ותפקודי ארגון ממוקדים    | בסיס שחזור צר יותר מ־CBT                                                         | אין                                          |
| אימון במיומנויות ארגון                | לוחות זמנים, חומרים, שיעורי בית ושגרות    | ארגון והשלמת מטלות                      | דיווח הורים גדול לעיתים מדיווח מורים; הכללה אינה מובטחת                          | אין                                          |
| הדרכת הורים התנהגותית                 | רמזים, הוראות, חיזוק ועקביות              | הורות, התנהגות מפריעה ותפקוד משפחתי     | השפעה קטנה יותר על תסמיני ליבה בדירוג סמוי יחסית                                 | אין ברמת רשת                                 |
| טיפול התנהגותי בכיתה                  | משוב מיידי ותלויות חיזוק                  | התנהגות ממוקדת־משימה ותפקוד לימודי קרוב | תלות ביישום ובמדוח; פחות ראיות להישג מצטבר                                       | אין                                          |
| התערבות מבוססת קשיבות                 | מודעות מטא־קוגניטיבית והכוונה מחדש        | השפעה קלינית קטנה-בינונית ולא אחידה     | בניסוי פעיל חשוב לא נמצאה עדפויות על פסיכו־חינוך                                 | מעט מחקרים קטנים                             |
| טיפול מיומנויות בהשראת DBT            | הצפה רגשית, השהיית תגובה ויחסים           | ראיות מתפתחות לתסמינים ולתפקוד רגשי     | התאמות שונות; אין עליונות ברורה על CBT בתסמיני ליבה                              | אין                                          |
| טיפול דיגיטלי                         | אימון קוגניטיבי או מסירת טיפול, לפי המוצר | מדדי קשב נבחרים ונגישות                 | "דיגיטלי" אינו מנגנון; משך והעברה אינם ברורים                                    | אותות EEG ראשוניים                           |
| אימון קוגניטיבי ממוחשב                | תהליך קוגניטיבי מתורגל                    | העברה קרובה ומדדי מטלה                  | העברה רחוקה לתפקוד יומיומי אינה עקבית                                            | מעורבות מטרה מוגבלת; אין תיווך מבוסס         |
| נירופידבק                             | ויסות נלמד של אות נבחר                    | השפעות תלויות פרוטוקול                  | סינתזה עדכנית בדירוגים עיוור־ככל־האפשר כמעט שאינה מראה תועלת ממוצעת בתסמיני ליבה | אימון אות אינו הוכחת מנגנון                  |
| אימון אישי ל־ADHD                     | תכנון ומימוש כוונות                       | אחריות, תכנון ומימוש כוונות             | תועלת אפשרית בניהול עצמי                                                         | מחקרי חלוץ קטנים ושונות רבה בין נותני השירות |

### כיצד לקרוא תוצאה במחקר פסיכו־חברתי

אי־אפשר לעזור מטפל ומטופל להתערבות פסיכולוגית כפי שאפשר לעיתים לעזור לזהות כדור. עובדה זו אינה מבטלת את הניסוי; היא משנה את שאלת ההשוואה. הורה שעבר הדרכה יודע שקיבל טיפול וגם רואה את הילד מקרוב. דירוגו עשוי ללכוד שינוי ממשי בבית, שינוי בציפייה, שינוי בסובלנות או תערובת שלהם. מורה או מעריך עצמאי חשופים פחות לציפייה הטיפולית, אך עלולים שלא לראות את השינוי שהתרחש בבית.

הפער החוזר בין מדווחים הוא אפוא ממצא. כאשר השפעה גדולה בדיווח הקרוב לטיפול וקטנה בדירוג עיוור־ככל־האפשר, ייתכנו הטיית ציפייה, תועלת מקומית אמיתית או העברה חלקית בין סביבות. אין לבחור את המדווח הנוח; יש להציג את כל השכבות ולשאול אם השתנה גם תפקוד נצפה.

גם קבוצת הביקורת מגדירה את המסקנה. רשימת המתנה בוחנת טיפול הכולל תוכן, קשר, תקווה, מבנה ומעקב מול דחיית טיפול. השוואה פעילה איכותית בוחנת אם לחבילה המסוימת ערך מוסף מעבר לקשב קליני, ציפייה ומעקב. שני הניסויים חשובים, אך אינם עונים על אותה שאלה.

עבור תוצאה  $Y$ , הפרש ממוצעים לפי עקרון הכוונה לטפל הוא

$$\widehat{\Delta}_{\text{ITT}} = \bar{Y}_{T=1} - \bar{Y}_{T=0}.$$

גרסתו המתוקנת תלויה בסטיית התקן שנבחרה ועלולה להסתיר הבדלים חשובים בשונות הבסיסית. נשירה הופכת ניתוח של משלימי טיפול בלבד לפגיע כאשר ההסתברות לנשור תלויה בתגובה, בנטל או בתופעות לוואי. ריבוי מדווחים, נקודות זמן ותוצאות יוצר גם בעיית ריבוי השוואות.

מעקב אחרי פסיכותרפיה יכול לבחון לפחות ארבעה דברים שונים: זכירת הידע, המשך השימוש באסטרטגיה, התמדה של תועלת תפקודית והתמדה של התועלת לאחר הסרת התמיכה. אלה אינם אותו דבר. שגרת ארגון יכולה להישאר יעילה רק עוד לוח השנה והסקירה השבועית נשארים פעילים; זהו שימוש מתמשך בטיפול ולא בהכרח כישלון למידה. השפעת הדרכת הורים יכולה להיחלש כאשר דרישות בית הספר, משק הבית או שלב ההתפתחות משתנות. השפעת אימון קוגניטיבי יכולה להישמר במטלה המתורגלת בלי לעבור לחיי היומיום. גם השוואות ארוכות-טווח מאבדות בהדרגה את משמעות ההקצאה המקורית, משום שהטיפול המאוחר מתפצל: משתתפים פונים לתרופה, טיפול, אימון אישי או התאמות מחוץ לפרוטוקול; מי שמתקשה עשוי להגביר טיפול, ומי שמסתדר עשוי להפסיקו. הנשירה כמעט לעולם אינה מקרית. לכן המונח „נשמר” חייב לציין אם מדובר בשינוי בתוך הקבוצה מן הבסיס, ביתרון מתמשך על פני קבוצת ההשוואה המקורית או בתוצאה הקשורה לחשיפה טבעית לטיפול. עמידות היא שאלה סיבתית בעלת תכנון משלה, לא ערך  $p$  דקורטיבי במעקב. אופק הזמן שייך בתוך כל טענת טיפול, לא מחוצה לה.

#### 171 מדוע פסיכותרפיה איננה קישוט משני

המונח „הפרעת ליבה” יוצר לעיתים מדרג סמוי: תרופה פועלת על הליבה, ואילו פסיכותרפיה רק „עוזרת להתמודד”. המדרג מערבב בין סיפור סיבתי לבין מפת תוצאות. ADHD מאובחנת באמצעות תסמינים ופגיעה בעולם. אם טיפול משנה את היכולת להגיש עבודה, לשוב למסמך לאחר הפרעה, למנוע הסלמה בין הורה לילד או לעצור שבוע של הימנעות לאחר כישלון יחיד — הוא שינה את ביטוי ההפרעה, גם אם לא הודגמה תמורה בקישוריות מוחית.

ההבחנה הנכונה איננה ביולוגי לעומת פסיכולוגי. תזכורת ממומשת פיזית; תרופה מתבטאת בהתנהגות; היסטוריית חיזוק משנה מה נעשה בולט; שינה משנה בקרה עצבית והתנהגותית. ההבחנה המועילה היא בין **יעדי התערבות ורמות ראייה**. תרופה יכולה לשנות איתות קטכולאמיני ואת עוצמת התסמינים בזמן החשיפה. טיפול מיומנויות יכול להתקין מדיניות פעולה מפורשת. הדרכת הורים משנה עיתוי משוב ותלויית חיזוק. התאמה סביבתית מפחיתה את כמות הבקרה הפנימית שהמשימה דורשת.

**ממצא אמפירי:** כמה התערבויות פסיכותרפיות משפרות תסמינים או תפקודים מוגדרים. **היסק מדעי רחב יותר:** מבנים חיצוניים ואסטרטגיות נלמדות יכולים לפצות על בקרה פנימית בלתי מהימנה. **סינתזה של Flow Hijacked:** ההתערבויות עשויות לשנות נתיבי כניסה, תנאי גבול ומדיניות התאוששות במרחב המצבים. **לא מבוסס:** שטיפול פסיכולוגי רגיל „מנרמל” מעבר בין רשת ברירת המחדל לרשת הבקרה המצחית-קודקודית.

#### 172 טיפול קוגניטיבי-התנהגותי מותאם למבוגרים

טיפול קוגניטיבי-התנהגותי (cognitive behavioral therapy; CBT) המותאם ל-ADHD אינו רק ויכוח עם מחשבות שליליות. אוצר הפעולות שלו קונקרטי: מערכת לוח שנה אחת, תיעדוף, פירוק משימות, אומדן זמן, הפחתת מסיחים, רמזים חיצוניים, פתרון בעיות, תכנון הישגות ותרגול בין פגישות. ההנחה היא שידעה איננה ביצוע: אדם יכול להבין מה נכון לעשות בלי שהפעולה תישלף ברגע המתאים.

בניסוי של Safren et al. 2010, מבוגרים שקיבלו תרופה אך נותרו עם תסמינים חולקו ל-CBT ידני או להרפיה ולתמיכה חינוכית; CBT הוביל לשיפור תסמיני גדול יותר (PMID 20736471). מטא-אנליזות וסקירת Cochrane תומכות בתועלת במבוגרים, תוך הסתייגות מהטרוגניות, הסתמכות על דיווח עצמי, קושי בעיוורון ומיעוט יחסי של תוצאות תפקודיות אובייקטיביות (López et al. 2018, PMID 29566425). מטא-אנליזת רכיבים עדכנית מצביעה על תרומה אפשרית של ארגון ופתרון בעיות, אך הרכיבים עצמם לא הוקצו תמיד באקראי (Ostinelli et al. 2025, PMID 39732478).

השוואה פעילה משנה את הסיפור. בניסוי COMPAS הגדול, פסיכותרפיה קבוצתית מובנית לא הייתה עדיפה על ניהול קליני פרטני בתוצאה הראשית שנמדדה בהסתרה יחסית, אף ששני התנאים הפסיכולוגיים יכלו להועיל; למתילפנידאט הייתה השפעה עצמאית (Philipsen et al. 2015, PMID 26536057). מכאן אין להסיק ש-CBT „אינו עובד”. המסקנה היא שקשר מקצועי, ציפיה, מעקב ומבנה הם ביקורת פעילה חזקה, ושעדיפות בין טיפולים היא שאלה קשה יותר משינוי מן הבסיס.

הניסוח המדויק: ל-CBT מותאם יש בסיס ראיות בינוני-חזק לתסמינים ולתפקודים נבחרים אצל מבוגרים, בייחוד כתוספת כאשר נשארת פגיעה למרות תרופה. אין בסיס לטעון שהטיפול תווך באמצעות „נרמול” של רשתות מוחיות.

“מטא־קוגניטיבי” בספרות זו מציין בעיקר ניטור עצמי וניהול ניהול מפורש. המטופל לומד לזהות נקודות כשל חוזרות – אומדן משך שגוי, כוונה שלא נרשמה, מעבר ללא סגירה, חומר שאבד בזמן שינוי מקום – ולהפעיל שגרה שנבחרה מראש. בניסוי אקראי מכון נמצא יתרון לטיפול מטא־קוגניטיבי על פני פסיכותרפיה תומכת במבוגרים, תוך ריבוד לפי טיפול תרופתי (Solanto et al. 2010, PMID 20231319).

אפשר להבחין בין קיבולת לבין מדיניות. אדם עשוי לתכנן היטב כאשר נשאל בחדר שקט, אך לא להפעיל את התכנון בבוקר עמוס. הטיפול מנסה להפוך את הרצף לזמין: עצור, החצן, סדר, בצע, בדוק. בסיס השחזור צר יותר מספרות ה-CBT הרחבה, ויש חפיפה משמעותית לאימון ארגון ולפתרון בעיות. שיפור סובייקטיבי בתפקודים ניהוליים אינו מוכיח שינוי בקיבולת אובייקטיבית.

**סינתזה של Flow Hijacked:** ניתן לתאר את הטיפול כלמידת מדיניות תצפית  $\pi_{\text{monitor}}$ , המזהה יציאה ממצב תומך־משימה ומפעילה שגרת חזרה. זוהי פרשנות מודלית. מחקר מכריע צריך לבדוק אם לאחר טיפול היציאה מזהה מוקדם יותר, חביון הכניסה מחדש מתקצר והביצוע האקולוגי משתפר.

#### 174 אסטרטגיות ארגון ותכנון

אימון במיומנויות ארגון הופך את העתיד לנראה בהווה. לוחות שנה, מקום קבוע לחפצים, רשימת בדיקה, שעון גלוי, מערכת איסוף אחת, זמן סקירה קבוע וטקס מעבר אינם “טיפים” כאשר הם מותקנים, מתורגלים ומתוקנים שוב ושוב. תפקידם להפחית עומס על זיכרון העבודה, לצמצם את מספר ההחלטות המסתעפות ולקרר את הרמז לכוונה.

מטא־אנליזה בקרב צעירים מצאה השפעה בינונית-חזקה על ארגון ושיעורי בית, אך השפעה פחות עקבית על תסמיני ליבה והבדלים בין דיווח הורים למורים (Bikic et al. 2017, PMID 28088557). ניסויים בית־ספריים מצביעים על שיפור מיידי ולעיתים מתמשך, אך ההכללה תלויה בשימוש ובתמיכה (PMID 22889336; PMID 29172596).

מחקר עדכני של אימון ניהולי מרכזי דיווח גם על תוצאות ארגוניות בבית הספר, אך אין להסיק מן ההישג ההתנהגותי “נרמול” מצחי־קודקודי (PMID 37439737).

מערכת חיצונית אינה כישלון מפני שהקושי שב כאשר מסירים אותה. משקפיים אינם “לא מרפאים” משום שבלעדיהם הראייה נחלשת. יעד הטיפול הוא השתתפות מהימנה במחיר סביר, לא עצמאות מכל עזר. במונחי המודל הדינמי, פיגום חיצוני עשוי להקטין את עלות הכניסה ולהרחיב את קבוצת המצבים שמהם ביצוע אפשרי. השינוי הזה טרם נמדד כאנרגיית בקרה עצבית.

#### 175 פתרון בעיות ופירוק משימה

“כתוב את הדוח” הוא עץ לא פתור: בחירת שאלה, חיפוש, קריאה, ניסוח, ציטוט, עריכה והגשה. כל הסתעפות מוסיפה אי־ודאות. כאשר עמימות, דיחוי ובולטות מתחרה משפיעים מאוד על כניסה, הוראה גלובלית יכולה להישאר רחוקה מבחינה התנהגותית גם כשהמועד ידוע.

פתרון בעיות ממיר יעד מעורפל לרצף בעל נקודות עצירה: פתח קובץ; נסח שאלה; כתוב שלוש טענות; מצא מקור; צור פסקה; סמן פעולה הבאה. ניתוח רכיבים משיך טכניקות פתרון בעיות לירידה מתונה באי־קשב, והן חלק מחבילות CBT מבוססות (Safren et al. 2010, PMID 20736471; Ostinelli et al. 2025, PMID 39732478). אולם אין בידוד אקראי נקי של הרכיב.

המנגנון המותר בטענה הוא התנהגותי: הפירוק מפחית הסתעפות ומקרר משוב. אפשר למדוד חביון עד הפעולה הראשונה, שיעור השלמת תתי־עדים וכניסה מחדש לאחר הפרעה. אין להציג זאת כהדגמה של ירידה ב־“אנרגיית בקרה” מוחית.

אִי־עקביות חוזרת יכולה להיעשות היסטורית למידה: מטלה הוחמצה; הופיעה ביקורת; ביקורת נעשתה בושה צפויה; הבושה הפכה את המטלה לאברסיבית; הימנעות יצרה משבר; הדחיפות אפשרה סוף־סוף פעולה. השלמה ברגע האחרון מלמדת שהמשבר "עובד" ושכניסה רגועה כביכול אינה זמינה. הלולאה כוללת רגש, חיזוק, חיזוי עצמי ויחסים – לא רק אי־קשב.

CBT בוחן הכללות כגון "איחורתי, לכן אינני מסוגל" ובמקביל מגדיר פעולת חזרה זעירה. המטרה איננה חשיבה חיובית אלא מניעת מסע ארוך הרחק מן המשימה לאחר כשל מקומי. תכנון הישגות מניח מראש שתתרחש שונות; הצלחה כוללת קיצור זמן החזרה.

ניסויי CBT במבוגרים מדווחים גם על שיפור בתסמינים רגשיים, הערכה עצמית ותפקוד כולל, אך הכיסוי אינו אחיד ודיווח עצמי שכיח (Safren et al. 2010; López et al. 2018, PMID 29566425). אין תיווך מבוסס הייחודי לבושה. המודל הקליני חשוב גם בלי לטעון שהיסטורית יחסים מוקדמת גרמה ל־ADHD.

#### 177 **גישות לוויסות רגשי בהשראת DBT**

קשיים בוויסות רגשי שכיחים ופוגעים, אך אינם ייחודיים ל־ADHD. התאמות של טיפול דיאלקטי־התנהגותי מלמדות זיהוי הסלמה, השהיית תגובה, סבילות למצוקה, חלופה התנהגותית ותיקון בין־אישי. יעדן הוא מה שקורה כאשר בולטות רגשית דוחקת את המטרה ומצמצמת את מרחב התגובה.

מטא־אנליזה מ־2025 מצביעה על תועלת אפשרית במבוגרים, ואילו השוואה ישירה מ־2026 בין מיומנויות DBT ל־CBT לא הוכיחה עליונות ברורה בתסמיני ליבה (PMID 40513141; PMID 42106651). התוכניות שונות מאוד, ולכן "DBT ל־ADHD" איננו טיפול אחיד.

**השערה חדשה:** תרגול ויסות רגשי עשוי להקטין את קצב הסיכון ליציאה ממצב משימה בעקבות הפרעה רגשית ולהאיץ התאוששות. אין ראיה משוחזרת הקושרת את השיפור לרשת הבולטות או לרשת בקרה מסוימת. יש למדוד יחד רגעי רגש, התנהגות בעולם ומדדי דינמיקה שתוכננו מראש.

#### 178 **הדרכת הורים התנהגותית**

הדרכת הורים התנהגותית משנה את סביבת הלמידה; היא אינה מאבחנת את ההורה כגורם להפרעה. הורים לומדים למסור הוראה קצרה ונצפית, ליצור שגרה צפויה, לתת חיזוק מיידי ומידתי, להפחית חיזוק לא מכוון של הסלמה ולהגיב בעקביות. ההתנהגות משתנה מפני שהגירויים המקדימים והתוצאות השתנו, לא מפני שהטיפול הוכיח מקור התקשרות.

מטא־אנליזות מראות מדרג מדווחים: השיפור בדירוג הורים של תסמיני ADHD קטן-בינוני לעיתים, ואילו בדירוג עצמאי או עיוור־ככל־האפשר הוא קטן יותר ולעיתים אינו מובהק. ההשפעות על הורות, התנהגות מפריעה, עימות ותפקוד משפחתי יציבות יותר (PMID 27179355; PMID 34224837). קיימת עדות לשימור חלקי לאורך חודשים, אך הוא תלוי בהמשך יישום ובהקשר (PMID 37720584).

בניסוי הגורמי בגיל הרך MAPPA, מתילפנידאט הפחית תסמינים באופן ברור יותר, והדרכת הורים תרמה לתפקוד; שני הטיפולים לא היו חליפיים (PMID 36306807). כאשר גם להורה יש ADHD, ייתכן שהמערכת עצמה צריכה להיות פשוטה ומוחצנת יותר. אין להמיר טיפול במשפחה באשמת משפחה, ואין לטעון לנרמול רשתות הילד ללא מדידה.

#### 179 **חיזוק, גירויים מקדימים ותלויות משפחתיות**

השפעת תגמול תלויה לא רק בגודלו אלא בעיתוי, בוודאות, במאמץ ובתגמולים מתחרים. "בסוף הסמסטר יהיה לך טוב" הוא משוב רחוק. תוצאה קטנה, מיידיה ואמינה יכולה לשלוט בהתנהגות יותר מהבטחה גדולה. אין זה פגם מוסרי בערך העתידי; זהו הבדל במשקל האפקטיבי של התלות.

טיפול התנהגותי מתחיל לפני הפעולה: הקודם מגדיר מה נדרש, מפחית חלופות ומסמן מתי יתקבל משוב. התוצאה ניתנת במהירות ובעקביות. המשפחה לומדת להבדיל בין התעלמות מתוכננת לנסיגה רגשית, בין תוצאה מידתית לענישה מסלימה ובין חיזוק לשוחד לאחר סירוב.

חיזוק הוא יחס התנהגותי בין הקשר, פעולה והסתברות עתידית. דופמין משתתף בלמידת חיזוק, אך יעילות טבלת נקודות אינה מוכיחה ש"הדופמין עלה לנורמה". המשתנים הנבדקים הם דיחוי, עקביות, עלות תגובה, הכללה ותחזוקה.

ההתערבות מתקנת א־התאמה התפתחותית: הסביבה דורשת עצמאות בתכנון לפני שהצעיר מסוגל לייצר אותה באופן מהימן. תוכניות משלבות ניהול חומרים, רישום מטלות, אומדן זמן, שגרת שיעורי בית וביקורת קצרה של הורה או איש צוות. הפיגום מותאם בהדרגה; אין מסירים אותו כדי להוכיח עצמאות אידאולוגית.

הראיות תומכות בשיפור ממוקד בארגון ובשיעורי בית, לעיתים בדירוג הורים יותר מבדירוג מורים (Bikic et al. 2017, PMID 28088557). הפער עשוי לשקף שינוי תלוי הקשר, הבדל בצפייה, הטיית ברית או הכללה חלשה. ציונים והישג מצטבר רחוקים יותר מרישום מטלה או סידור תיק; שינוי קרוב אינו חייב להזיז מיד תוצאה מצטברת.

יש להתאים את המדד ליעד: דיוק ברישום, שיעור הגשה, מספר רמזים חיצוניים, התמדה לאורך חודשים ועצמאות הולכת וגדלה. סולם תסמינים לבדו אינו מספיק.

#### 181 **תיאום בית-בית ספר**

תוכנית הקיימת רק בסביבה אחת מועדת לכשל במעבר. תיאום בית-בית ספר מיישר הגדרת משימה, ערוץ תקשורת, משוב וחלוקת אחריות. כרטיס דיווח יומי, מערכת מטלות משותפת, משוב מורה קצר ובדיקה קבועה בבית מפחיתים אובדן מידע בין הכוונה בכיתה לביצוע בבית.

ניסויים שיתופיים תומכים בשיפור בתוצאות קרובות של בית הספר והמשפחה (PMID 27566117; PMID 29588050). מערכות דיגיטליות עשויות לשפר נאמנות ליישום, אך הצלחת הטמעה אינה זהה ליעילות קלינית ותלויה בכוח אדם ובתשתית (PMID 39650565).

תיאום אינו צריך להפוך לפיקוח מוסרי רציף. מערכת טובה מודדת מעט התנהגויות נראות, לזמן מוגדר, מציינת הצלחות ומונעת מן הילד לשמש שליח דרך ערוץ זיכרון העבודה שהכי עלול להיכשל.

#### 182 **התערבויות לימודיות וכיתתיות**

ההתערבויות כוללות שינוי מקום ישיבה, הפחתת מסיחים, חלוקת מטלה ליחידות, אפשרות תנועה, רמזי מעבר, משוב מיידי, כרטיס דיווח וניהול תלויות. הפעולה המשותפת היא שינוי היחס בין אות המשימה, דיחוי, מאמץ וקלט מתחרה.

סקירה ומטא־אנליזה של ניסויים אקראיים בבית הספר מ-2025 מצאה שיפור קטן באי־קשב ובתסמינים משולבים, ללא השפעה מאוגמת מובהקת על פעלתנות יתר ואימפולסיביות, וכן השפעות קטנות-בינוניות בתחומים אקדמיים, חיצוניים וחברתיים נבחרים (PMID 40761448). מורים גם מיישמים וגם מדרגים לעיתים, ולכן עיוורון ונאמנות ליישום חשובים.

התנהגות ממוקדת־משימה איננה למידה. אפשר להביט בדף בלי להבין, ואפשר ששיפור קטן בהתנהגות יצטבר לידע לאורך זמן. שרשרת ההיסק היא טיפול ← התנהגות בכיתה ← תרגול שהושלם ← למידה ← הישג מצטבר. הוודאות פוחתת בכל שלב.

#### 183 **התאמות במקום העבודה ופער הראיות**

הפגיעה התעסוקתית מרכזית במבוגרים, אך ניסויי מקום עבודה מעטים. סדרי עדיפות כתובים, פחות ערוצים מקבילים, חלונות עבודה מוגנים, השתקת התראות, סביבת עבודה שקטה, מועדים מפורשים, פירוק משימות ופגישת מעקב קצרה הם סבירים מפני שהם מפחיתים הפרעה, עמימות וזיכרון פרוספקטיבי לא נתמך. סבירות אינה ניסוי אקראי.

מראיות בית־ספר אין לעבור אוטומטית למשרד. ההתאמה מתרחשת בין אדם, תפקיד וסביבה: חדר שקט יכול לסייע לכותב ולהכביד על תפקיד המחייב קשר מיידי. יש למדוד נוכחות, שגיאות, השלמה, יציבות תעסוקתית, שחיקה ותלות מתמשכת בהתאמה. דירוג תסמינים אינו תחליף.

המסקנה היא שבבתי ספר קיימת תמיכה בינונית לשינויים סביבתיים קרובים; במקומות עבודה הראיות המבוקרות הייחודיות ל-ADHD אינן מספיקות. גם שיקולי גילוי אבחנה, חוק וסטיגמה משתנים בין מקומות ואין להניח שחשיפה בטוחה.

פסיכוכיחון יוצר שפה משותפת לתסמינים, פגיעה, אפשרויות טיפול, ניטור וציפיות. החלפת "עצלן" בתיאור מדויק של קושי בהתחלה יכולה להפחית בוסה בלי למחוק אחריות. החלפת "התרופה מתקנת הכול" במפת תוצאות מאפשרת לזהות מה עדיין דורש למידה.

ניסוי PEGASUS תומך בשיפור ידע, שביעות רצון ותוצאות נבחרות של איכות חיים ומעורבות (PMID 28641216). סיוע באפליקציה יכול לשפר היענות לתרגול, אך ייתכן שהחידוש והמעקב, ולא תוכן המידע לבדו, מסבירים את ההבדל (PMID 36041353). הפחתת תסמיני ליבה אינה התוצאה העיקרית או היציבה ביותר.

בניסוי הקשיבות במבוגרים שימש פסיכוכיחון כהשוואה פעילה וגם הוא לווה בשיפור; הדבר מסביר מדוע קשיבות לא הראתה עליונות ברורה (PMID 29356899). אין מנגנון עצבי מבודד. פסיכוכיחון עשוי לשנות חיזוי, ניטור ושימוש בטיפול, אך לא הוכח כמשנה טופולוגית רשת.

#### 185 גישות מוטיבציוניות ומעורבות בטיפול

ריאיון מוטיבציוני אינו מנסה "להכניס מוטיבציה" באמצעות הרצאה. הוא מברר מטרות אישיות, נותן מקום לאמביוולנטיות ומפחית מאבק כפייה. בקרב מתבגרים הוא משולב בטיפול הורה-נער או משמש לחיזוק מעורבות בהחלטות על תרופה. התוצאה הקרובה יכולה להיות נוכחות או נכונות לתרגל, לא שינוי בתסמיני ליבה.

הניסויים מעורבים. טיפול התנהגותי הורה-נער עם רכיב מוטיבציוני השיג תועלת אקוטית בחלק מן העבודות (PMID 27077693), ואילו ניסוי STAND בקהילה לא היה עדיף על טיפול רגיל במסלול התוצאה הראשי, אף שהיו אותות מעורבות (PMID 32861773). מעקב בן שלוש שנים מתפתח, אך טיפול מאוחר ושינוי התפתחותי מקשים על סיבתיות (PMID 39442667).

מותר לומר שעבודה מוטיבציונית משנה ערך יעד ונכונות להיכנס למצב מאמץ. אסור להציג זאת כהוכחת שקלול מחדש בסטריאטום הגחוני או ברשת הבולטות.

#### 186 התערבויות מבוססות קשיבות

קשיבות מאמנת הבחנה בכך שהקשב נדד, זיהוי מושא המחשבה או התחושה וחזרה מכוונת בלי להפוך כל יציאה לכישלון. ההתאמה למודעות מטא-קוגניטיבית ברורה, אך התאמה מושגית אינה יעילות מכריעה.

מטא-אנליזות מצביעות על תועלת אפשרית קטנה-בינונית והטרוגנית לפי גיל, פרוטוקול, משווה ומדוח (youth: PMID 36429915; adults: PMID 40958241). בניסוי מבוגרים מול פסיכוכיחון פעיל לא נמצאה עדיפות ברורה, ושתי הקבוצות השתפרו (PMID 29356899). קשה לעזור ציפיה, קשר מדריך ותרגול ביתי.

הראיה העצבית מועטה. מחקר fMRI בן 40 משלימי טיפול דיווח על קשרים בין שינוי בתסמיני זיכרון/אי-קשב לבין הפעלה בפוטמן ובגלובוס פלידוס במטלת זיכרון עבודה (PMID 29758392). מחקר EEG/LORETA מ-2026 בן 30 משתתפים דיווח על שינוי בטא ומדדים הקשורים לפרקונאוס (PMID 42350829). אין בכך שחזור של ויסות DMN או תיווך.

הטענה הבטוחה: קשיבות עשויה לשפר אצל חלק מהאנשים גילוי נדידת מחשבות והכוונה מחדש. היא אינה תחליף אוטומטי לתרופה כאשר זו נדרשת, ולא הוכח שהיא מנרמלת מעבר בין רשתות.

#### 187 גישות מבוססות קבלה

טיפול מבוסס קבלה מכוון למאבק עם חוויה פנימית: ההמתנה עד שהמטלה "תרגיש נכונה", ניסיון לדכא כל מחשבה או המסקנה שאיננוחות מונעת פעולה. פעולה לפי ערכים יכולה לסייע כאשר בוסה והימנעות דומיננטיות.

אולם בקורפוס שנרכש לא נמצא בוסר של ניסויים ייעודיים לטיפול קבלה ומחויבות כטיפול עצמאי ב-ADHD. רכיבי קבלה משולבים בחבילות "גל שלישי" ובקשיבות, ולכן קשה לבודד אותם. מטא-אנליזת רכיבים אינה הופכת הופעה משותפת לסיבה עצמאית (Ostinelli et al. 2025, PMID 39732478).

כל טענה שלפיה קבלה מפחיתה לכידה בידי בולטות או תנודתיות במעבר היא **השערה חדשה של Flow Hijacked**. סבירות קלינית יכולה להצדיק שימוש זהיר; היא אינה בסיס לטעון ליעילות בתסמיני ליבה או למנגנון מוחי.

אימון אישי מציע אחריותיות תכופה, בחירת מטרות, תכנון וניטור חיצוני. בשפת Flow Hijacked אפשר לתאר כוללאת בקרה חיצונית: הכוונה נדגמת בפרקי זמן קצרים, סטייה מזוהה ונבחרת פעולה מתקנת. התיאור מסביר היגיון; הוא אינו ראיית יעילות.

הבסיס המאומת כולל מחקרי חלוץ קטנים יותר ממערך רחב של ניסויים אקראיים משוחזרים (pilot: PMID 26383058). הכשרת נותני השירות, גבולות התפקיד, מינון ותוכן שונים. בחירה עצמית, ציפייה וטיפול מוקדמים מבלבלים תוצאות תצפיתיות.

לכן יש להציג אימון אישי כאפשרות מבטיחה למימוש כוונות, עם ראייה מוגבלת לתפקוד, יעילות בלתי מוכחת בתסמיני ליבה וללא ראייה עצבית ישירה. פופולריות אינה ממצא שלילי, אך גם אינה ראייה.

#### 189 **CBT מקוון וטיפול מרחוק**

מסירה דיגיטלית יכולה לצמצם מרחק, זמני המתנה וקושי בתיאום. CBT מקוון עשוי למסור את אותם רכיבי תכנון ותרגול; הדרכת הורים מרחוק יכולה לשמר קשר אנושי. אך "דיגיטלי" הוא ערוץ, לא מנגנון. אפליקציית תזכורת, CBT מונחה, משחק קשב וצ'טבוט אינם טיפול אחד.

ניסוי אקראי במבוגרים תומך בהיתכנות ובתועלת אפשרית של CBT באינטרנט (PMID 37483263). פסיכוכינור בסיוע טלפון עשוי להגדיל מעורבות מול חוברת (PMID 36041353). בהדרכת הורים דיגיטלית קיימים אותות חיוביים, אך מחקרים רבים קטנים וקצרים.

יש למדוד הכוונת מטפל, היענות, נשירה, פרטיות, נגישות, עוצמת המשווה והישארות התועלת לאחר סיום הגישה. מוצר ניתן להרחבה בעל השפעה קטנה עשוי להיות בעל ערך ציבורי; תחכום טכנולוגי אינו מבטיח העברה.

#### 190 **תרפויטיקה דיגיטלית מבוססת משחק**

משחק טיפולי משתמש בדרישות מסתגלות ובחזזוק מיידי כדי לתרגל פעולה קשבית. בניסוי STARS-ADHD מול ביקורת דיגיטלית נמצא שיפור במדד אובייקטיבי נבחר של קשב בילדים (PMID 33334505). מעורבות מטרה זו חשובה, אך אינה שווה לשליטה רחבה בתסמינים, לתפקוד בכיתה או לשינוי התפתחותי מתמשך.

סקירתעל מ-2025 מצאה שהראיות להתערבויות דיגיטליות הטרונגניות ולעיתים באיכות נמוכה (PMID 40264083). מעקב קצר, בחירת תוצאה קניינית, מעורבות מממן ושונות בין מוצרים מגבילים הכללה. תרופה יכולה להישאר יעילה יותר בתסמיני ליבה גם אם המשחק משפר מטלת קשב.

מחקר לא מבוקר ב-25 ילדים מצא עלייה בתטא מצחית אמצעית לאחר ארבעה שבועות (PMID 34972140); מחקר EEG משלים בן 18 דיווח על שינוי בצימוד תטא-גמא (PMID 42036744). אלה אותות חקרניים, לא תיווך מוכח.

#### 191 **אימון קוגניטיבי והגבול בין העברה קרובה לרחוקה**

אימון קוגניטיבי חוזר על עדכון זיכרון עבודה, עיכוב או קשב מתמשך בתקווה שהפעולה תשתפר. הטעות היא מעבר שקט מביצוע טוב יותר במשימה המאומנת לבקרה טובה יותר בחיים.

העברה קרובה היא שיפור במטלה דומה; העברה רחוקה היא שיפור בפעולה שונה, בתסמינים, בלימודים, בעבודה או בתפקוד יומיומי. סינתזה שהתמקדה בתוצאות עיוורות או אובייקטיביות מצאה השפעות קטנות ותלויות הקשר, עם ראייה חזקה יותר לשינוי בתהליך מתורגל מאשר לשינוי קליני רחב (PMID 36977764).

סולם ההיסק הוא חשיפה → למידה במטלה → העברה לתהליך אחר → שימוש בסביבה פתוחה → תפקוד בעל ערך. ראייה בשלב אחד אינה מחליפה את הבא. שינוי עצבי יכול להימצא באמצע, אך אינו גשר אוטומטי.

נוירופידבק מאמן שינוי של אות EEG או fMRI. לכן קל לתארו כ"טיפול ישיר במוח". יש להפריד שלוש שאלות: האם המשתתף למד לשנות את האות; האם האות השתנה לאחר האימון; והאם השינוי גרם לתועלת קלינית עיוורת ובעלת משמעות.

מטא-אנליזה מ-2025 כללה 38 ניסויים ו-2,472 משתתפים בגילים 5-40. בדירוגים עיוורים-ככל-האפשר, ההשפעה המאוגמת על כלל תסמיני ADHD הייתה למעשה אפס, אף שנתרו השפעות אפשריות תלויות פרוטוקול או על עיבוד מהיר (Westwood et al., PMID 39661381). מעקב כפול-סמיות בן 25 חודשים ייחס חלק גדול מן השיפור בתוך הקבוצה להשפעות לא-ייחודיות של חבילת הטיפול (PMID 36521694). מטא-אנליזה תוספת לתרופה לא ביססה קשר בין שינוי פיזיולוגי לשינוי תסמיני (PMID 36437272).

בניסוי פעיל מול דמה ב-88 בנים, נוירופידבק fMRI של הקורטקס המצחי התחתון הימני לא שיפר את תוצאת העיכוב הראשית או את הפעלת העצירה המוצלחת; הופיעו תוצאות חקרניות בניטור שגיאות (PMID 39428885). החלטת ההרצאה: נוירופידבק נשאר שאלה מדעית מעניינת, אך הראיה העדכנית העיוורת יחסית אינה תומכת בתועלת ממוצעת בעלת משמעות בתסמיני ליבה. שליטה באות אינה הוכחה לשיפור במעבר DMN-FPN, בתפקוד יומיומי או בהפוגה.

### 193 **סינתזת חלק י"ג – הטיפול יכול לשנות את הנתיב**

ההתערבויות פועלות באמצעות שישה מנופים שאינם בלעדיים:

1. **הגדרת המשימה** – צמצום עמימות והגדרת הפעולה הנראית הבאה.
2. **מבנה רמזים** – החצנת מטרה, זמן, מעבר וזיכרון עתידי.
3. **מדיניות נלמדת** – בחירה, ניטור, התמדה, עצירה וחזרה.
4. **תלות חיזוק** – שינוי מהירות ואמינות המשוב.
5. **רגש ומשמעות** – צמצום בושה, הימנעות והסלמה.
6. **סביבה** – הפחתת עומס הפרעות ודרישת בקרה פנימית.

#### **פיצוי איננו יעד נחות**

יש להבדיל בין שיקום של תהליך, פיצוי באמצעות תהליך או עזר אחר, והתאמת הדרישה כך שהתהליך הפגיע נדרש פחות. לוח שנה מפצה על זיכרון פרוספקטיבי; חדר שקט מתאים את הסביבה; ניטור מתורגל עשוי לשפר את גילוי הסטייה עצמו. אותו טיפול יכול לכלול את שלושתם.

למשימה חוזרת  $j$ , נסמן הצלחה ב- $Y_j = 1$ , קיבולת בקרה פנימית ב- $C_j$ , תמיכת מיומנות נלמדת ב- $L_j$  ותמיכה סביבתית ב- $E_j$ . פירוק מושגי אפשרי הוא

$$\Pr(Y_j = 1) = \sigma(\beta_0 + \beta_C C_j + \beta_L L_j + \beta_E E_j + \beta_{CL} C_j L_j + \beta_{CE} C_j E_j).$$

שיפור ב- $Y_j$  יכול לנבוע מ- $L_j$  או מ- $E_j$  גם כאשר  $C_j$  לא השתנה. זוהי משוואת הסבר, לא מודל ADHD מאומת. היא מונעת מן השיפור בעולם להפוך בדיעבד להוכחת "נרמול" עצבי.

גם התמדה של תועלת אינה תכונה יחידה. מעקב יכול לבדוק זכירת ידע, המשך שימוש בשגרה, תפקוד כל עוד התמיכה קיימת או תועלת לאחר הסרתה. השוואות ארוכות-טווח נעשות קשות כאשר משתתפים פונים לטיפולים נוספים ונשירה אינה אקראית. אופק הזמן שייך לתוך כל טענת טיפול.

#### **שינוי הארכיטקטורה שסביב הקשב**

פסיכותרפיה וטיפול התנהגותי פועלים לעיתים באמצעות שינוי המדיניות והסביבה שבתוכן הקוגניציה מופעלת. לוח שנה מחצין זיכרון פרוספקטיבי. שעון גלוי הופך עתיד מופשט למידע בהווה. טקס התחלה מצמצם את מספר ההחלטות הדרושות לכניסה. פתרון בעיות הופך פרויקט עמום לפעולות הניתנות לביצוע. עבודה על ויסות רגשי מפחיתה את ההימנעות המשנית הנוצרת מבושה, איום או כישלונות חוזרים.

השינויים הללו אינם רק פיצוי קוסמטי. קוגניציה אנושית תקינה נשענת תמיד על כלים, שגרות, אנשים אחרים ומבנה סביבתי. באותה עת, שימושיות תפקודית אינה מוכיחה שרשת מוחית מסוימת התכנסה לנורמה. הראיות העצביות הישירות לאחר פסיכותרפיה להפרעת קשב קטנות ביחס לספרות הקלינית, ואימון קוגניטיבי משפר בדרך כלל מטלות מתורגלות יותר מתוצאות רחוקות.

מחקר מנגנון צריך לציין את היעד: האם הטיפול מקצר חביון כניסה, מגדיל שימוש ברמזים חיצוניים, משפר חזרה לאחר הפרעה, משנה תלויות חיזוק או מפחית הימנעות? האם האפקט נשמר לאחר סיום הקשר עם

המטפל ומכליל בין סביבות? דירוג תסמינים, שימוש באסטרטגיה, ביצוע אובייקטיבי, עומס משפחתי, תפקוד לימודי או תעסוקתי ואיכות חיים שייכים לשכבות תוצאה נפרדות.

### **פסיכותרפיה משנה את הארכיטקטורה שבתוכה הקשב נדרש לפעול**

טיפול פסיכולוגי אינו חייב למחוק הבדל נורו-התפתחותי כדי להיות משמעותי. הוא יכול לשנות את מה שקורה לפני תחילת משימה, את אופן ייצוג הפעולה הבאה, את הרמזים הנראים, את הטיפול בהפרעה ואת מה שהאדם מצפה שיקרה לאחר כישלון. אלה שינויים במדיניות, למידה, סביבה ומשמעות. הם יכולים לשפר תפקוד גם כאשר הפגיעות לתסמין נשארת.

טיפול קוגניטיבי-התנהגותי מותאם להפרעת קשב הופך דרישות ניהוליות למפורשות. מטרות גדולות מתפרקות לפעולות נצפות; הזמן מוחצן; תכנון מתורגל ולא רק מומלץ; מסיחים נצפים מראש; ואמונות שנוצרו מכישלון חוזר נבחנות. המנגנון אינו "חשיבה חיובית". זהו בנייה ותרגול של נהלים שסיכוייהם לשרוד דיחוי, עמימות והפעלה רגשית גבוהים יותר.

הדרכת הורים התנהגותית משנה תקדימים, תוצאות, מבנה רמזים וחיזוק בסביבת הילד. ההשפעות החזקות עשויות להופיע בפרקטיקות הוריות ובהתנהגות קרובה לטיפול, עם השפעות קטנות יותר בהערכה סמויה ככל האפשר. מדרג כזה אינו מבטל את ההתערבות; הוא מגדיר היכן הראיות חזקות ומונע טענת ריפוי חסר-הקשר. התערבות בית ספרית ואימון מיומנויות ארגון פועלים אף הם דרך עיצוב אקולוגיית המשימה.

גישות קשיבות עשויות לאמן זיהוי של עזיבת הקשב, התרחקות מן התוכן הפנימי וחזרה ללא שרשרת ארוכה של ביקורת עצמית. הראיות הטרוגניות, והקורפוס העצבי קטן מן הספרות הקלינית. אימון אישי יכול לספק אחריות, רצף ומשוב, אך הראיה המבוקרת פחות בשלה. כלי דיגיטלי מסוגל למסור רמז ברגע הנכון, ובאותה עת ליצור הסחה, תלות, בעיות פרטיות ונשירה משימוש.

היררכיית התוצאות מכריעה. טיפול עשוי ליצור שינוי צנוע בדירוג תסמינים ושינוי משמעותי בהשלמה, ביחסים, בהתאוששות רגשית או במסוגלות. טיפול אחר ישפר ביצוע רק כל עוד הרמזים קיימים. יש למדוד בנפרד פיצוי, רכישת מיומנות, הכללה ושינוי בתסמין. השאלה אינה אם אסטרטגיה היא "רק מעקף", אלא אם היא מרחיבה תפקוד באופן אמין ובמחיר סביר.

טענות על שינוי מוחי דורשות ריסון. אימון קוגניטיבי ונוירופידבק מדווחים לעיתים על אפקט עצבי, אך מדגמים קטנים, קבוצות ביקורת משתנות, אי-ודאות במעורבות היעד והעברה רחוקה מוגבלת מצמצמים פירוש. בפסיכותרפיה בכלל, הראיה הישירה לשינוי בוויסות רשת ברירת המחדל, מעבר של רשת הבולטות או דינמיקה מצחית-קודקודית קטנה בהרבה מן הביטחון של תרשימים מנגנוניים רבים. חשבון עצבי סביר נשאר היסק עד שיימדד.

בעדשת Flow Hijacked, פסיכותרפיה יכולה לשנות את מדיניות הבקרה האפקטיבית  $\pi$ , להקטין את מורכבות גבול המשימה, להגדיל בולטות של רמז מועיל ולקצר התאוששות לאחר יציאה. תמיכה סביבתית מפחיתה עומס הפרעה; תרגול הופך תגובה לנגישה יותר; וחמלה עצמית מונעת משגיאה אחת להפוך למצב הימנעות ממושך. אלה מיפויים בני-בדיקה, לא מנגנונים עצביים מבוססים.

הסינתזה המעשית שכבתית. תרופה עשויה לשפר את התנאים שבהם למידה ובקרה מתרחשות. טיפול פסיכולוגי והתנהגותי מספק נהלים נלמדים, מבנים חיצוניים ותלויות חברתיות שהתרופה אינה מלמדת. אין להמעיט באף שכבה מפני שהיא פועלת בדרך אחרת.

### **ראיית מנגנון מתחילה בשם הפעולה שאומנה**

מחקר פסיכותרפיה צריך לציין אם הוא מאמן שימוש ברמזים, פירוק משימה, זיכרון פרוספקטיבי, זיהוי מעידה, כניסה מחדש, ויסות רגשי או תיקון אמונות. "תפקוד ניהולי" הוא מונח רחב מכדי לשמש מתווך. הפעולה שאומנה צריכה להשתפר לפני שמייחסים לה שינוי תפקודי מרוחק, ויש לבדוק העברה רחוקה במקום להניח שהיא מתרחשת.

תקן זה מאפשר תוצאה כנה: הטיפול עשוי לשפר ארגון ואיכות חיים באמצעות פגומים נלמדים, אף שעדיין אין ראיה ישירה לשינוי בדינמיקה של רשתות רחבות היקף. זהו מנגנון חשוב מבחינה קלינית ברמה ההתנהגותית, לא תוצאה נחותה.

# פסיכותרפיה ותרופה יחד: שכבות שונות של בקרה

תרופה ולמידה טיפולית עשויות לפעול בשכבות משלימות, אך אין להמיר משלימות קלינית בסינרגיה עצבית שלא נמדדה.

תרופה יכולה להפחית תסמינים בזמן חשיפה; פסיכותרפיה יכולה ללמד אסטרטגיה; טיפול התנהגותי יכול לשנות תלויות; והתאמה סביבתית יכולה להפחית את דרישת המשימה. השפעות אלה יכולות להשלים זו את זו בלי להיות זהות, מצטברות בכל תוצאה או סינרגטיות ברמה העצבית. לכן "טיפול משולב" אינו פסק דין יחיד אלא משפחה של השוואות התלויות בגיל, בעוצמה, בתוצאה, בזמן ובטיפול שניתן לאחר הניסוי.

#### 194 **הקורפוס הישיר של פסיכותרפיה ומדעי המוח קטן**

ספרות היעילות הקלינית גדולה בהרבה מתת־הקבוצה שמדדה מוח לפני טיפול ואחריו. בקורפוס שנרכש נמצאו מעט מחקרים ישירים של קשיבות, אימון דיגיטלי ונירופידבק. רוב ניסויי ה־CBT, הדרכת ההורים, בית הספר, הארגון והאימון האישי לא כללו fMRI, EEG, קישוריות תפקודית דינמית או תיווך עצבי.

העדר הדמיה אינו מחליש ניסוי טוב שבדק הגשת מטלות או תפקוד משפחתי. אולם המשפט "טיפול משנה את המוח" אינו מנגנון מדעי; כל למידה ממומשת בגוף. השאלה היא אם משתנה עצבי מוגדר השתנה מעבר להשוואה אמינה, הקדים שינוי תפקודי, תיווך אותו תחת הנחות סיבתיות, שוחזר והוכלל.

סולם הראיות הוא: שינוי קליני; שינוי עצבי; יתרון עצבי על ביקורת פעילה; קדימות וניבוי של תוצאה; שינוי בתוצאה בעקבות הפרעת המטרה; שחזור. רוב המחקרים הפסיכולוגיים נמצאים בשלב הראשון. מעטים מגיעים לשני או לשלישי. כמעט אין בסיס כללי לשלבים הרביעי-השישי.

#### 195 **קשיבות ו־fMRI של זיכרון עבודה**

מחקר אקראי מ־2018 השווה קשיבות לפסיכו־חינוך במבוגרים וניתח 40 משלימי טיפול. דווח כי ירידה בבעיות אי־קשב/זיכרון בדיווח עצמי נקשרה להפעלה חזקה יותר בחלקים מן הפוטמן והגלובוס פלידוס השמאליים במהלך זיכרון עבודה (PMID 29758392).

התכנון חשוב משום שכלל משווה פעיל ומטלה עצבית. המסקנה צרה: המדגם קטן; ניתוח משלימים בלבד רגיש לנשירה; ריבוי אזורים ותוצאות מעלה בעיית ריבוי בדיקות; BOLD אינו מדד ישיר לדופמין; וקשר בין שני שינויים אינו מוכיח שהאחד גרם לאחר. המחקר לא הראה נרמול של רשת ברירת המחדל או תיקון מעבר ברשת הבולטות.

הוא מתאים להרצאה כדוגמה לכך שמדידה טיפולית עצבית אפשרית — וכדוגמה למרחק בין מדידה כזו לבין מנגנון מבוסס.

#### 196 **שינויי EEG לאחר קשיבות או טיפול דיגיטלי**

EEG מספק רזולוציה של אלפיות שנייה, אך שם של תחום תדר אינו מצב פסיכולוגי שקוף. תטא מצחית יכולה לשקף תהליכים שונים לפי המטלה; הספקטרום כולל רכיב מחזורי וא־מחזורי; ומיקום מקור באמצעות מודל תלוי בהנחות.

במחקר לא מבוקר בן 25 ילדים, ארבעה שבועות של אימון דיגיטלי לוו בעלייה בתטא מצחית אמצעית ובשיפור קשב אובייקטיבי (PMID 34972140). מחקר משלים מ־2026 בן 18 צעירים דיווח על עלייה בצימוד תטא-גמא קדם־מצחי (PMID 42036744). מחקר קשיבות/LORETA בן 30 משתתפים דיווח על שינויי בטא ומקור בפרקונאוס (PMID 42350829).

כל אחד הוא אות מועמד, לא מנגנון משוחזר. מדגם קטן, בקרה חלשה, גמישות אנליטית ותיווך התנהגותי לא ברור מחייבים שחזור. המשפט המותר הוא שמחקרים קטנים אחדים מצאו שינוי אלקטרו־פיזיולוגי. המשפט האסור הוא שפסיכותרפיה החזירה את דינמיקת הרשת של ADHD לנורמה.

#### 197 **כשל במעורבות מטרה בנירופידבק fMRI**

נירופידבק מאפשר מבחן חזק מפני שההתערבות מצהירה על מטרה עצבית. בניסוי פעיל מול דמה ב־88 בנים, אימון הקורטקס המצחי התחתון הימני לא יצר יתרון בביצוע העיכוב הראשי ולא בהפעלת עצירה מוצלחת (PMID 39428885). שינוי חקרני בניטור שגיאות לא החליף את ההשערה המתוכננת.

כשל כזה יכול לנבוע מאות שקשה ללמוד, מטרה שאינה מכרעת סיבתית, מינון קצר, משוב רועש או תוצאה חסרת רגישות. הוא אינו מוכיח שכל ניירופידבק בלתי אפשרי. הוא כן מראה שסבירות מנגנונית ומכשור מרשים אינם תחליף למבחן מבוקר מוצלח.

נסמן הקצאה אקראית לטיפול ב- $T \in \{0, 1\}$ , משתנה עצבי לאחר טיפול ב- $M$ , ותוצאה קלינית ב- $Y$ . גם אם  $T$  משנה את  $Y$ , ושינוי ב- $M$  קשור לשינוי ב- $Y$ , לא זוהה תיווך. ציפיה, מעורבות, עוררות, תרגול המטלה, תנועה או משתנה לא נמדד  $U$  יכולים לשנות את שניהם.

בסימון של תוצאות פוטנציאליות, השפעת התיווך הסיבתית הממוצעת ברמת טיפול  $t$  היא

$$ACME(t) = \mathbb{E}[Y(t, M(1)) - Y(t, M(0))].$$

זיהוי דורש יותר מאקראיות הטיפול: אין מערפל לא נמדד בין המתווך לתוצאה לאחר התניה; סדר זמנים תקף; טיפול ומתווך מוגדרים; ואין מערפל של מתווך-תוצאה שנוצר בידי הטיפול באופן שאינו מטופל. מתאם לפני-אחרי במדגם קטן אינו עומד בדרישות.

גם תיווך מוצלח היה ספציפי למדד. הפעלה במטלת זיכרון עבודה המתווכת דירוג אינה מוכיחה שינוי ברשת מנוחה, עמידות לאורך שנים או מנגנון זהה בילדים.

#### 199 MTA לאחר 14 חודשים

מחקר הטיפול הרב-אופני ב-ADHD (Multimodal Treatment Study of Children with ADHD; MTA) הקצה 579 ילדים עם מופע משולב לניהול תרופתי קפדני, טיפול התנהגותי אינטנסיבי, שילוב, או טיפול קהילתי למשך 14 חודשים (MTA Cooperative Group 1999, PMID 10591283). כוחו היה בהשוואת אסטרטגיות טיפול בקנה מידה גדול.

ניהול תרופתי והשילוב הובילו בתסמיני ליבה. הטיפול המשולב לא היה עדיף באופן אחיד על ניהול תרופתי בכל מדד ליבה, אך הוסיף יתרונות בתחומים תפקודיים ולא-ADHD נבחרים ואפשר מינון ממריץ ממוצע נמוך יותר. הטיפול ההתנהגותי שינה הורות, כיתה ומשפחה — דברים שהתרופה אינה מלמדת.

הסיכום האחראי: לתרופה מנוהלת היטב היה אות אקוטי חזק בתסמיני ליבה; לשילוב היה ערך מוסף בחלק מן התחומים ואפשרות לחיסכון במינון. "השילוב תמיד מנצח" שגוי, וכך גם "ההתנהגות לא הוסיפה דבר".

#### 200 MTA לאחר 24 חודשים, שמונה שנים ו-16 שנים

לאחר תום השלב האקראי בחרו המשפחות טיפול בקהילה. החשיפה התכנסה, ההיענות השתנתה, ומצב קליני השפיע על מי המשיך תרופה. לאחר 24-36 חודשים נחלשו ההבדלים המקוריים (24-month report, PMID 15060224).

במעקב של שש-שמונה שנים, ההקצאה המקורית כבר לא ניבאה תוצאות עיקריות; חומרת הילדות והקשר היו חשובים יותר (Molina et al., PMID 19318991). הממצא אינו מוכיח שהתרופה חסרת תועלת ואינו ניתן למחיקה בטענה שהאקראיות הסתיימה. הוא עונה על שאלה אחרת: הקצאה אקוטית לא יצרה קבוצות ארוכות-טווח נפרדות לאחר שנים של טיפול טבעי משתנה.

ניתוחי מסלול עד 16 שנים קישרו דפוסי חשיפה ממריצה עקבית לשינוי במסלול גובה/משקל בחלק מן המודלים. אלה מחלקות חשיפה תצפיתיות לאחר השלב האקראי, ולכן התוויה, בחירה עצמית והיענות מערפלות. המסקנה היא לנטר גדילה ולהימנע ממסלול דטרמיניסטי יחיד.

#### 201 מדוע ההשוואה האקראית אינה שורדת ללא שינוי עשרות שנים

הניסוי בן 14 החודשים מעריך אסטרטגיה מוקצית ומנוהלת. המעקב המאוחר מתאר מסלול לאחר שהחוקרים אינם שולטים בטיפול. אנשים שפחות משתפרים עשויים להגביר טיפול; אנשים שמרגישים טוב עשויים להפסיק; טיפול, מסגרת לימודית, משפחה והתפתחות משתנים. לכן הקצאה מקורית אינה זהה לחשיפה מצטברת.

טעות אחת היא להרחיב את יתרון 14 החודשים כהוכחה לעליונות לכל החיים. טעות הפוכה היא להשתמש בהתכנסות המאוחרת כהוכחה שההשפעה האקוטית לא הייתה קיימת. יש להציג את שני אופקי הזמן ולשמור על אומדן הסיבתיות המתאים לכל אחד.

המעקב רלוונטי במיוחד לטענת "התרופה מלמדת את המוח להתמקד". לו נוצר שינוי יציב ועצמאי מן החשיפה המאוחרת, היינו מצפים לחתימה עמידה יותר. MTA אינו מוכיח שאין שום פלסטיות; הוא אינו מספק הוכחה לשינוי מחלה מתמשך.

אין לתאר טיפול במספר אחד. נגדיר וקטור השפעה

$$\Delta \mathbf{y} = (\Delta S, \Delta E, \Delta A, \Delta O, \Delta R, \Delta Q, \Delta B),$$

כאשר  $S$  הוא עומס תסמיני ליבה,  $E$  תפקוד ניהולי אקולוגי,  $A$  תפקוד לימודי,  $O$  תפקוד תעסוקתי,  $R$  יחסים,  $Q$  איכות חיים ו- $B$  עומס טיפול ותופעות לוואי. לתרופה ולפסיכותרפיה יכולות להיות חתימות שונות לאורך הצירים. ציון "הטיפול הטוב ביותר"  $J = \mathbf{w}^T \Delta \mathbf{y}$  מחייב משקולות  $\mathbf{w}$ . המשקולות אינן מתגלות בהדמיה; הן מבטאות ערכי אדם, גיל, סיכון והקשר. למשפחה אחת מניעת הרחקה מן הכיתה היא היעד. למבוגר אחר תפקוד עבודה תוך שמירת שינה. לאחר חשוב ויסות רגשי.

במבוגרים, CBT נוסף לתרופה מסייע לתסמינים שיוריים ולמיומנויות (Safren et al. 2010, PMID 20736471); מטא-אנליזה עדכנית מצאה יתרון קצר-טווח של שילוב שיכול להצמצם לאחר שישה-תשעה חודשים (PMID 38084075). הדרכת הורים וארגון בית-ספרי מכוונים לתוצאות שהתרופה אינה מלמדת.

#### היררכיית התוצאות

| שכבה | ממד מייצג                                    | דפוס ראיות שכיח                                                                                    | כלל זהירות                                                                                |
|------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | תסמיני ליבה                                  | הראיות הקצרות החזקות ביותר לתרופה; בפסיכותרפיה תלות במדווח ובמשווה מעבדה וחיי יומיום יכולים להתפצל | נחוץ לרבים, לא מספיק להחלמה                                                               |
|      | תפקודים ניהוליים לימודיים                    | הגשה, ציונים והישג מהישג מצטבר                                                                     | אין להסיק ארגון יומיומי ממטלה אחת "על המשימה" אינו "למד"                                  |
|      | תעסוקה                                       | נוכחות, שגיאות, תפוקה ויציבות                                                                      | למדוד עבודה ישירות                                                                        |
|      | משפחה ויחסים                                 | עומת, הורות ויחסי עמיתים/זוג                                                                       | שינוי יחסים אינו דורש נרמול תסמינים                                                       |
|      | ויסות רגשי איכות חיים                        | לביוליות, עצבנות וסבילות למצוקה השתתפות ורווחה מדווחת                                              | תוצאה וממתן, לא קריטריון אוניברסלי תוצאה בעלת ערך למטופל                                  |
|      | פגיעה ונהיגה שימוש בחומרים זהות והערכה עצמית | רשומות, תאונות, הפרות וסימולטור התחלה, הפרעה ואירועים בוש, מסוגלות וראיונות                        | זהירות סיבתית ותזמון חשיפה להפריד דרך מתן, מינון, פיקוח והתווייה תוצאה אנושית, לא קוסמטית |
|      | שינה, תיאבון וגדילה לב וכלי דם               | שינה, גובה, משקל ותופעות דופק/לחץ דם ואירועים נדירים                                               | ניטור התפתחותי ניטור רגיש למשך                                                            |
|      | מסלול חיים                                   | השכלה, תעסוקה ותמותה                                                                               | תגובה אקוטית אינה תוצאת חיים בעיקר תצפיתי                                                 |

#### 203 השלמה התנהגותית החוסכת מינון

התערבות התנהגותית יכולה להשלים תרופה אם היא מאפשרת מינון נמוך יותר להשיג יעד תפקודי מספק. מחקרים גורמיים ואדפטיביים בסביבה ביתית תומכים ביחסי חליפין בין עוצמת התנהגות למינון בחלק מן ההקשרים בילדים (PMID 37382748). גם ב-MTA היה המינון הממוצע נמוך יותר בטיפול המשולב.

חיסכון במינון אינו ערך מוחלט. מינון נמוך עשוי לצמצם תיאבון או הפרעת שינה, אך טיפול התנהגותי אינטנסיבי עולה זמן, מיומנות, כסף ויכולת משפחתית. יש אנשים הזקוקים למינון יעיל בלי קשר לפיגום. היעד הוא משטח תועלת-עומס משותף, לא מינימום תרופה כאידאולוגיה.

#### 204 תרופה כמסדרון למידה אפשרי

**השערת מסדרון הלמידה** שואלת אם ייצוב תסמיני באמצעות תרופה מקל להישאר בפגישה, לקודד שגרה, לתרגל אותה ולקבל משוב. ההיגיון קליני: אסטרטגיה אינה נלמדת אם הלומד עוזב שוב ושוב את מצב האימון או אינו מתחיל את התרגול.

אולם אין מחקר מכריע. נדרש תכנון גורמי של תרופה וטיפול מיומנויות, מדידות חוזרות של נוכחות ורכישת מיומנות, מעקב אקולוגי אחר מימוש, שלב שימור מוגדר ומדד דינמיקה עצבית שנרשם מראש. האינטראקציה החשובה היא האם תרופה משנה את **קצב הלמידה מן הפסיכותרפיה**, לא רק את התסמינים באותו יום.

אם  $L_k$  הוא הידע לאחר פגישה  $k$ , מודל ראשוני הוא

$$L_{k+1} = L_k + \alpha(M_k)e_k - \beta L_k + \varepsilon_k,$$

כאשר  $e_k$  הוא מידע תרגול זמין,  $\alpha(M_k)$  קצב למידה התלוי במצב התרופתי  $\beta, M_k$  שכחה ו- $\varepsilon_k$  רעש. ההשערה  $\partial\alpha/\partial M > 0$  בתחום טיפולי; אין פירושה שהתרופה מספקת את המיומנות. זו מסגרת מחקר, לא חוק ביולוגי.

## 205 השלמה קלינית מוכחת לעומת סינרגיה עצבית לא מוכחת

השלמה קלינית קיימת כאשר רכיבים משפרים שכבות שונות או כאשר השילוב עדיף בתוצאה שתוכננה מראש. סינרגיה עצבית דורשת טענה חזקה יותר: אינטראקציה עצבית המתווכת את התועלת במודל גורמי

$$Y = \beta_0 + \beta_M M + \beta_P P + \beta_{MP}(M \times P) + \epsilon,$$

$\beta_M$  ו- $\beta_P$  הם השפעות עיקריות של תרופה ופסיכותרפיה בסולם שנבחר;  $\beta_{MP}$  היא אינטראקציה סטטיסטית. גם  $\beta_{MP} \neq 0$  בתוצאה קלינית אינה סינרגיה עצבית. נדרשת אינטראקציה במתווך עצבי שתוכנן מראש ותיווך סיבתי אמין.

הקורפוס תומך ביעילות אקוטית של תרופות, ברכישת מיומנויות ותפקוד באמצעות טיפול פסיכו־חברתי, בתועלת משולבת תלוית־תוצאה ובאפשרות לחיסכון במינון. הוא **אינו** מוכיח שתרופה פותחת מסדרון עצבי ללמידה, שפסיכותרפיה מקבעת נרמול תרופתי או שהשילוב מארגן מחדש לצמיתות את דינמיקת ADHD.

### תכנון מכריע למסדרון הלמידה

מחקר חזק יקצה משתתפים מגיבים לתרופה במערך  $2 \times 2$ : טיפול תרופתי ממוטב מול ביקורת פרמקולוגית הולמת; טיפול מיומנויות ידני מול ניהול קליני שווה במבנה. יש למדוד ציפייה, קשר מטפל, שינה, תופעות לוואי וחשיפה בפועל. חמש שכבות נדרשות: מוכנות רגעית למצב; למידת מיומנות לאורך ניסויים; יישום מחוץ לחדר; תפקוד בעל ערך; ודינמיקה עצבית מתוכננת מראש.

עקומת למידה היררכית אפשרית היא

$$L_{ik} = L_{\infty,i} - (L_{\infty,i} - L_{0,i}) \exp\{-k(\alpha_0 + \alpha_M M_i + \alpha_P P_i + \alpha_{MP} M_i P_i)\} + \epsilon_{ik}.$$

$\alpha_{MP}$  שואל אם התרופה מגדילה את קצב רכישת המיומנות הייחודית לטיפול. בדיקה לאחר האימון, במצב תרופתי מוגדר, בוחנת שימור ולא ביצוע באותו יום. אם קיימות השפעות עיקריות אך אין אינטראקציה — נמצאה השלמה ללא סינרגיה. אם נמצא שינוי עצבי בלי למידה טובה יותר — נמצאה מעורבות מטרה בלי המנגנון ההתנהגותי המוצע. כישלון נעשה אינפורמטיבי.

### השלמה אינה בהכרח סינרגיה

תרופה ופסיכותרפיה יכולות להשלים זו את זו משום שהן פועלות על אילוצים שונים. תרופה עשויה להגדיל את ההסתברות שרמז ייקלט או שכלל משימה יישמר במהלך מפגש טיפולי. פסיכותרפיה יכולה לספק את הכלל, השגרה, עיצוב הסביבה או רצף החזרה שהתרופה אינה מלמדת. עבודה התנהגותית יכולה לשנות תלויות סביב האדם. שכבות אלה עשויות להוסיף ערך בלי לקיים אינטראקציה עצבית.

סינרגיה היא טענה סיבתית חזקה יותר. היא דורשת שהתוצאה המשולבת תעלה על הצפוי מן הרכיבים לפי מודל מפורש, ורצוי באמצעות הקצאה פקטוריאלי, עוצמה מספקת, נאמנות לטיפול ומדידה זמנית של למידה. השערת "מסדרון הלמידה" מוסיפה ניבוי שלפיו התרופה משנה משתנה מצב המאפשר רכישה או התבססות טובה יותר של מיומנויות טיפוליות. שיפור קליני כשלעצמו אינו מזהה את המתווך.

בכל זאת ראוי לבדוק את ההשערה. מחקרים יכולים לשנות את תזמון התרופה ביחס לאימון מיומנויות, למדוד מעורבות בתוך המפגש ושימוש מאוחר באסטרטגיה, ולבדוק אם שינוי מוקדם ביציבות המשימה מתווך רווח תפקודי מתמשך. עד אז ההצדקה המעשית לטיפול משולב צריכה להישען על תוצאות שהודגמו ועל צורכי האדם, לא על טענה שלא נמדדה בדבר אופטימיזציה עצבית.

### יש להראות השלמה בכל תוצאה בנפרד

טיפול משולב מתואר לעיתים כאילו שני רכיבים יעילים חייבים ליצור סינרגיה. המסקנה אינה נובעת מעצמה. תועלת מצטברת, תועלת משלימה, יתרון רצפי ואינטראקציה סטטיסטית אמיתית הם דפוסים שונים. התשובה יכולה להשתנות בין תסמיני ליבה, התנהגות משפחתית, מיומנות ארגון, הישג לימודי, ויסות רגשי ואיכות חיים.

מחקר הטיפול הרב-אופני בהפרעת קשב נשאר מכונן משום שהשווה טיפול תרופתי מנוהל, טיפול התנהגותי אינטנסיבי, שילוב וטיפול בקהילה. יש לקרוא יחד את התוצאות החריפות, המעקבים המאוחרים, השינוי בטיפול

והמסלולים הטבעיים. הבדלים ראשוניים בין הקבוצות לא הפכו לדירוג פשוט לכל החיים. לאחר שההקצאה האקראית הסתיימה, הטיפול השתנו וגורמים התפתחותיים ומשפחתיים המשיכו לפעול.

השערת מסדרון למידה עדיין סבירה. אם תרופה מפחיתה מוסחות, משפרת עקביות תגובה או מקטינה את עלות השהייה, ייתכן שקל יותר להבחין ברמז, לתרגל נוהל ארגוני, לשאת משוב מתקן ולחוות השלמה מוצלחת. פסיכותרפיה יכולה להפוך מצב זמני יציב יותר לשגרות שימושיות בכמה הקשרים. הרצף מובן קלינית, אך התיווך מתרופה ליציבות עצבית ומשם ללמידה לא הוכח כמנגנון כללי.

גם הכיוון ההפוך אפשרי. מבנה התנהגותי מגדיר משימות ותוצאות ולכן מאפשר לראות טוב יותר השפעת תרופה. פסיכו-חינוך משפר היענות ופירוש של תופעת לוואי. שגרת שינה מפחיתה שונות המסתירה תגובת מינון. עבודה משפחתית מונעת מן הטיפול להפוך לאחריות היחידה של הילד. השלמה היא מערכתית, לא רק פרמקולוגית.

כדי לבדוק סינרגיה, לא די בכך שלזרוע המשולבת יהיה השיפור הממוצע הגדול ביותר. תכנון פקטוריאלי או רצפי צריך לאמוד את השפעת הרכיבים, את האינטראקציה, את נאמנות הביצוע, את החשיפה ואת המתווכים. מדידה חוזרת צריכה לשאול אם רכיב אחד משנה את קצב הרכישה, ההכללה, העמידות או התלות בהקשר של האחר. התוצאות חייבות לכלול תפקוד ועומס, לא רק דירוג של מי שיועד איזה טיפול ניתן.

התזמון עשוי להיות חשוב כמו החבילה. אדם אחד יזדקק תחילה לייצוב תסמינים כדי להשתתף בטיפול; אחר יזדקק למבנה סביבתי או לטיפול בשינה, טראומה, חרדה או שימוש בחומרים לפני שאפשר לפרש תגובת ממריך בבטחה. פגישות ריענון, שינוי מינון, מעבר התפתחותי ודרישות משתנות הופכים טיפול משולב לתהליך מסתגל ולא להשוואה חד-פעמית.

המסר הניתן להגנה איננו "תרופה אינה מלמדת דבר" ואיננו "טיפול פסיכולוגי מתקן את הסיבה". תרופה, למידה, יחסים וסביבה יכולים לפעול על אילוצים שונים באותו מחזור משימה. שילוב מוצדק כאשר פרופיל התוצאה והעדפות האדם מצביעים על כמה שכבות הזקוקות לתמיכה. סינרגיה עצבית נשארת השערה עד שתודגם ישירות.

#### **להשערת מסדרון הלמידה יש מבחן כישלון ברור**

אם תרופה יוצרת מסדרון למידה רחב יותר, משתתפים המקבלים ייצוב תרופתי יעיל צריכים לרכוש אסטרטגיה מאומנת ולהכליל אותה מהר יותר ממשתתפים מעורבים באותה מידה ללא ייצוב כזה. התחזית עוסקת בקצב למידה או בהעברה, לא רק בירידה סופית גדולה יותר בתסמינים. עליה להישאר גם לאחר התחשבות בנוכחות, בציפייה ובחומרת הבסיס.

תכנון אקראי רציף יכול להתחיל בייצוב באמצעות תרופה או פלצבו, ואז להוסיף לאלה ולאלה אותה תכנית מיומנויות ידנית. בדיקות חוזרות ימדדו שימוש באסטרטגיה, כניסה למשימה, התאוששות ממעידה ותפקוד. חלופה פקטוריאלי יכולה לבחון תרופה, פסיכותרפיה, שתיהן או אף אחת, ולאמוד אינטראקציה. בשני המקרים חשיפה ונאמנות לטיפול חשובות; הקצאה אינה זהה להתערבות שהתקבלה בפועל.

ההשערה תיחלש אם תרופה תשפר תסמינים בלי לשנות רכישת מיומנות, אם יתרון הטיפול המשולב יהיה תוספתי בלבד, או אם הלמידה תישמר במידה שווה ללא ייצוב תרופתי. היא תיחלש גם אם סינרגיה לכאורה תופיע רק בדירוגים שאינם סמויים. אלו תוצאות אינפורמטיביות, לא כישלונות של הטיפול עצמו.

קיימים מנגנונים מתחרים אחדים. תרופה עשויה לשפר נוכחות ולא למידה. ירידה בקונפליקט משפחתי עשויה ליצור הזדמנויות לתרגול. הצלחה מוקדמת יכולה לשנות ציפייה והימנעות. פסיכותרפיה עשויה לשפר היענות ולהפוך את השפעת התרופה לעקבית יותר. על המחקר למדוד מסלולים אלה לפני שהוא בוחר במנגנון המועדף.

לכן פרשנות Hijacked Flow צנועה: מצב יציב יותר עשוי ליצור הזדמנות ללמידה, ולמידה יכולה לשנות את נוף המדיניות העתידית. שני הכיוונים סבירים ושימושיים קלינית. המימוש העצבי והכלליות שלהם נותרים שאלות פתוחות.

# נרטיבים ציבוריים וסמכות קלינית תחת ביקורת

סיפור ציבורי משכנע, מקור ראשוני והמלצה של קו מנחה הם שלושה סוגים שונים של סמכות.

הסבר יכול להיות אנושי, זכיר ונכון בחלקו — ובכל זאת לחרוג מן הראיות. המטרה איננה לדרג איש ציבור כ"טוב" או "רע", אלא להעביר כל טענה משמעותית דרך שרשרת שקופה:

ביקורת הוברמן כוללת את חומרי הקשב וה-ADHD מ-13 בספטמבר 2021; Controlling Your Dopamine for ADHD & How Anyone Can Improve Their Focus Time Perception & Entrainment by Dopamine, Sero-; 27 בספטמבר 2021; tonin & Hormones Focus Toolkit: Tools to Improve Your Focus & Concentration; 15 בנובמבר 2021; Adderall, Stimulants & Modafinil for ADHD: Short- & Long-Term Effects; 29 במאי 2022; Tools to Enhance Working Memory & Attention; 29 בינואר 2024; prove Focus with Behavioral Tools & Medication for ADHD; 10 במרץ 2025; Essentials: ADHD & How Anyone Can Improve Their Focus; 31 ביולי 2025. הביקורת משתמשת בדפי פרק רשמיים, בהערות פרק ובתמליל ציבורי כאשר הוא זמין כחוק. בדפי 2024 ו-2025 זמינים לציבור תקציר רשמי וניווט לפרקים, אך התמליל המלא שמור למנויים; לכן הרשומות האלה מבקרות את **מסגור המקטע הרשמי**, לא טענה מילולית כביכול. בפרק אורח אין לייחס נושא שמופיע בכותרת המקטע אוטומטית לאחד משני הדוברים. חותמת זמן נשמרת רק כאשר היא מופיעה בניווט הרשמי או בתמליל הציבורי; היא מאתרת את החומר ואינה ראייה מדעית.

ההרצאה החלטת → מאוחרות ראיות או שחזור → ראשוני מקור → מוצע מנגנון → ציבורית טענה

סמכות, פופולריות, ניסיון קליני, אוצר מילים עצבי או ציטוט יחיד אינם תחנה סופית.

## 206 כיצד הסבר כריזמטי מקבל סמכות מדעית

הסבר ציבורי חייב לדחוס מורכבות. "דופמין נמוך", "תגובת טראומה", "רשת ברירת המחדל" או "הקורטקס הקדם-מצחי" הופכים תופעה התפתחותית והטרוגנית לסיפור בעל גורם ופתרון. הדחיסה עצמה אינה פגם; הסכנה היא אובדן מידע שאינו מסומן. יש לזהות כמה מעברים רטוריים:

- **מפנומולוגיה לאטיולוגיה:** החוויה מרגישה כהגנה, לכן ההגנה גרמה להפרעה.
  - **ממנגנון ליעילות:** חומר עשוי לפעול במסלול, לכן הוא מטפל ב-ADHD.
  - **מקבוצה ליחיד:** הבדל ממוצע קטן נעשה הסבר או בדיקה לאדם.
  - **מאקוטי למתמשך:** תרופה משנה ביצוע היום, לכן היא מאמנת קשב לצמיתות.
  - **ממתאם לסיבה:** מצוקה או שימוש בטלפון קדמו לתסמינים בחלק מן המחקרים, לכן הם יצרו ADHD.
  - **הלבנת ציטוט:** מאמר מופיע ליד טענה חזקה או שונה ממה שבחן.
  - **השטחת מדרג:** תרופה מבוססת, תוסף בעל השפעה קטנה וחומר ללא ניסוי קליני מוצגים באותה רשימה.
- הביקורת אינה דורשת לעג. הפעולה ההוראתית הטובה היא לשמר אמת חווייתית ולתקן את מידת הביטחון הסיבתי.

## 207 התובנות ההתפתחותיות והבין-אישיות האנושיות אצל גאבור מאטה

ב-*Scattered Minds* ובחומר ציבורי קשור, גאבור מאטה נותן מקום לחוויות שהסבר מנגנוני עלול להשמיט: בושח הנולדת מאי-עקביות, חשיבות קשר מותאם, השפעת דחק כרוני, מגבלות התרופה כפתרון חיים שלם והצורך להבין ביוגרפיה ולא רק רשימת תסמינים. כמה מן הטענות מתיישבות עם הידע העכשווי כאשר מנסחים אותן בזהירות.

אבחנה מתארת תבנית תסמינים ופגיעה ואינה תאוריה מלאה של הסיבה. אין כיום סריקת מוח או בדיקת דם המאבחנת ADHD לבדה. גנים משנים הסתברות ואינם קובעים חיים יחידים. סביבה רגשית וחברתית מעצבת התפתחות ויכולה להחרף או למתן פגיעה. תרופה יכולה לסייע בלי ללמד כל מיומנות או לתקן כל קשר. תובנות אלו ראויות להרצאה.

גם העמדה הקלינית חשובה בלי ודאות אטיולוגית. נכון לברר דחק, עימות, טראומה, שינה, עוני וגזענות. הדרכת הורים יכולה לשפר חיים בלי לייחס להורה את מקור ההפרעה. אדם יכול למצוא ריפוי בהבנת עצמו גם כאשר נטייה תורשתית ממשיכה להתקיים.

השאלה איננה אם סביבה חשובה — היא חשובה. השאלה היא אם דחק מוקדם או יחסים צריכים להחליף נטייה תורשתית כהסבר כללי ראשי.

מחקרי תאומים ומשפחה מראים תורשתיות משמעותית לאורך החיים (Larsson et al. 2014, PMID 24107258). מחקרים גנומיים מראים ארכיטקטורה פוליגנית, לא "גן ADHD" יחיד (Faraone & Larsson 2019, PMID 29892054; Demontis et al. 2023, PMID 36702997). מטא-אנליזת GWAS מ-2025 לתסמיני ילדות ולאבחנה הוסיפה אתרים וגנים אפשריים (van der Laan et al. 2025, PMID 40962958). הממצאים אינם דטרמיניזם ואינם מהות ביולוגית טהורה. הם סותרים ישירות שלילה גורפת של תורשה או טענה שריכוז משפחתי משקף רק תנאי משפחה חוזרים.

חוויות ילדות שליליות, דחק בהריון, דיכאון לאחר לידה, עוני ודחק על רקע גזעני קשורים לתסמינים או אבחנה במחקרים תצפיתיים (Zhang et al. 2022, PMID 36068993; Christaki et al. 2022, PMID 36096371; Manzari et al. 2019, PMID 31324962). מתאם כזה יכול לכלול השפעה סיבתית, תורשה, מתאם גנים-סביבה, השפעות הדדיות, מדידה וגישה לאבחון. מחקר בין-דורי מיועד-גנטית סייג הסברים פשוטים של תסמיני אם (Eilertsen et al. 2021, PMID 32338109).

טראומה יכולה לגרום למסיחות, עוררות יתר, הפרעת שינה, דיסוציאציה, הימנעות וקושי ניהולי; היא יכולה להתקיים לצד ADHD או לדמות חלק ממנה. מכאן לא נובע ש"התנתקות" היא בדרך כלל הגנה רגשית שהתקבעה ל-ADHD. זה עשוי להיות ניסוח אישי מתאים, לא אטיולוגיה כללית.

גם "הפיכות" דורשת הגדרה. תסמינים יכולים להיחלש, לשוב או לפגוע פחות. ניתוח MTA מצא מסלולים מתנדודים והחלמה יציבה נדירה יחסית, לא התמדה מוחלטת ולא הפיכות אוניברסלית (Sibley et al. 2022, PMID 34384227). פלסטיות מאפשרת שינוי; היא אינה מבטיחה מחיקת נטייה פוליגנית.

#### ביקורת טענות מאטה

| החלטת הרצאה                   | מה מתנגד                                              | מה תומך בחלק ממנה                     | הערכה עכשווית                        | טענה משמעותית                                |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|
| לשמור                         | הניסוח אוראו ממעיט נטייה תורשתית חזקה                 | הערכה ביו-פסיכו-חברתית והקשר התפתחותי | נתמך היטב בסייג                      | יש להבין חיים של אדם ולא DNA בלבד            |
| להחליף במודל פוליגני הסתברותי | תאומים, משפחה, GWAS וקונצנזוס                         | אין בסיס מספיק לשלילה                 | סתירה מהותית                         | ADHD אינה תורשתית                            |
| להציג כעמדה שנייה במחלוקת     | מסלולים מתנדודים והחלמה יציבה לא שכיחה                | שינוי התפתחותי והפוגה                 | תמיכה חלקית והכללתית                 | ADHD היא עיכוב הפיך ולא הפרעה                |
| לסייג                         | אין מקור יחיד או מנגנון אחד                           | נטייה טרום-לידתית ומוקדמת             | מסגרת אפשרית אך לא ספציפית           | המקור בנקות                                  |
| לשמור הקשר, לדחות שורש יחיד   | תורשה, מתאם גנים-סביבה והדדיות                        | מצוקה, דחק בהריון ומצב חברתי          | קשרים נתמכים; בלעדיות סיבתית סתורה   | דחק רבי-דורי ותנאים חברתיים הם השורש         |
| לשמור                         | אין סמן שגרתי תקף                                     | ספרות אבחון וסמנים                    | נתמך היטב                            | אין בדיקה ביולוגית המאבחנת ADHD              |
| לשמור                         | מטעה רק אם משמש להקטנת משקל התורשה                    | מודל פוליגני הסתברותי                 | נתמך היטב                            | גנים מטים אך אינם קובעים                     |
| להשמיט ולתקן                  | קריטריונים, מודעות, גישה ואיתור משתנים מהר מגנים      | שיעור שירות יכול להשתנות              | היסק לא תקף                          | העלייה באבחנות מפריכה גנטיקה                 |
| לשמור במסגרת הדדית            | "תוצר חברתי" מוחק התפתחות פנימית וחשיפות לא-חברתיות   | התפתחות תלוית ניסיון                  | נתמך באופן רחב                       | החוויה החברתית מעצבת מוח מתפתח               |
| לא להשתמש כהוכחה              | בעיית תרגום; אין מצב דופמין נמוך יחיד באדם            | חיה יכולה להראות מסלול אפשרי          | הרחבה מנגנונית בלתי מוצדקת           | מחקרי חיה על דחק ודופמין מוכיחים ADHD אנושית |
| לתקן במפורש                   | מחקר מיועד-גנטית ומולקולרי                            | משפחות מעבירות גם סביבה               | סתור                                 | ריכוז משפחתי הוא תנאים, לא העברה             |
| ניסוח אישי בלבד               | אינה הכרחית או מספיקה ל-ADHD                          | טראומה משבשת קשב                      | פרשנות קלינית, לא הסבר כללי          | מסיחות מתחילה כהגנה רגשית                    |
| לשמר תקווה, להסיר "לעולם"     | נטייה מתמידה גם בסביבה תומכת                          | תמיכה יכולה להפחית פגיעה              | ודאות נגד-עובדתית שאינה ניתנת לבדיקה | בתנאים מיטביים ילד רגיש לעולם לא יפתח ADHD   |
| לשמור                         | תרופה יכולה להיות קו ראשון לפי גיל וחומרה             | טיפול רב-אופני והנחיות                | סביר קלינית                          | תרופה מועילה אך אינה התשובה כולה             |
| לסייג                         | רצף משתנה לפי גיל וחומרה; אין להניח תפקוד משפחתי לקוי | בגיל הרך טיפול הורי/כיתתי קודם        | קטגוריאלי מדי                        | בילד יש לטפל תמיד במשפחה לפני תרופה          |

פנומנולוגיה שואלת כיצד חוויה מאורגנת ומה משמעותה לאדם. אטיולוגיה שואלת מה יצר את ההפרעה על פני אוכלוסיות. הסבר סיבתי יכול להיות שגוי גם כאשר התיאור האנושי מועיל. אדם עשוי באמת להתנתק בעימות, להתחיל רק כשדחיפות נעשית מכריעה או לשאת בוושה מאי־הבנה. טיפול יכול לכוון לדפוסים האלה גם אם הם לא גרמו ל־ADHD.

ההבחנה מגינה על חמלה מפני אשמה. אם קרע בהתקשרות מוצג כגורם כללי, הורים שומעים האשמה ומבוגרים מרגישים שעליהם לגלות טראומה נסתרת. אם גנטיקה מוצגת כגורל, נשמע שלמידה וסביבה אינן חשובות. המודל העכשווי הוא אחר: נטייה תורשתית והתפתחותית משמעותית; סביבה, יחסים, שינה, הזדמנות וטיפול משפיעים על הביטוי; אין לחשב לאדם יחיד "אחוז סיבה" מתוך סטטיסטיקה אוכלוסייתית.

## 210 **האנטומיה של DMN ושל "רשת המשימה" אצל הוברמן**

פרק Huberman Lab מספטמבר 2021 והגרסה המקוצרת מ־2025 מציעים סיפור זכיר: רשת ברירת המחדל (Default Mode Network; DMN) ורשת המשימה אמורות להתחלף, דופמין מנצח על המעבר, וב־ADHD הן פועלות יחד. האינטואיציה שמעבר חשוב ראויה; האנטומיה ורמת הוודאות אינן.

בסביבות 00:26:40 בפרק 2021 מתואר מתאם שלילי בריא, תיאום חריג ב־ADHD ודופמין כמנצח. התמליל גם משייך את הקורטקס המצחי הגבי־צדי ל־DMN ואת הקורטקס המצחי האמצעי לרשת המשימה — היפוך של אנטומיית הרשת המקובלת. נוסף לכך, "רשת חיובית למשימה" מוחקת את ההבדלים בין רשת הבקרה המצחית־קודקודית, רשת הקשב הגבית, רשת הקשב הגחוונית, רשת הבולטות, הרשת הצינגולואופרקולרית ומערכות פעולה.

מגה־אנליזה תומכת בהפרעה ממוצעת קטנה בהפרדות DMN-קשב ב־ADHD (Norman et al. 2023, PMID 36100657), בהמשך לעבודת צינגולום-פרקונאוס מוקדמת (Castellanos et al. 2008, PMID 17888409). היא אינה מתקפת מפסק בינארי, סמן ליחיד, יעד של השתקת DMN מרבית או דופמין כמנצח סיבתי מוכח. גרסת Essentials ב־2025 בסביבות 00:05:22 משמרת את הפישוט.

החלטה: לשמור את השאלה על מעברים, להחליף את הקריקטורה במודל תיאום רב־רשתית תלוי הקשר ולהציג את גודל ההשפעה וההטרוגניות.

## 211 **הוברמן על דופמין ותרופות ממריצות**

בסביבות 00:32:57 בפרק 2021 מיוחס למאמר Spencer מ־2015 ניסוח של השערת "דופמין נמוך" והסבר ירי עצבי לא רלוונטי. המאמר סקר פעולות ישירות של ממריצים בקורטקס הקדם־מצחי; הוא לא ייסד ולא אימת סיבה יחידנית של דופמין נמוך (PMID 25499957). סקירה ביקורתית מ־2024 מוצאת מעורבות דופמין אך מעט ראיות למצב היפודופמינרגי גלובלי (MacDonald et al., PMID 39619336).

הפרק ממאי 2023 מדויק יותר בהבדלת תרופות: מתילפנידאט חוסם בעיקר נשאי קטכולאמינים; אמפטמין הוא מצע לנשא ומעודד שחרור/היפוך הובלה; ליסדקסאמפטמין הוא קדם־תרופה בעלת המרה איטית. את ההבחנות יש לשמור. האמירה בסביבות 00:40:10 שלפיה דופמין "מסיר רעש" ונוראדרנלין "מגביר אות" מותרת רק כמטפורה לחלק ממודלי הקורטקס הקדם־מצחי, לא כחוק נקי בכל המוח.

הפרקים צודקים כאשר הם מפרידים טיפול בפיקוח מחשיפה מהירה, במינון גבוה או לא רפואית, וכאשר הם דנים בסיכון נדיר לפסיכוזה, בגדילה ובניטור לבבי. נתוני אוכלוסייה אינם תומכים בטענה שטיפול במרשם גורם בדרך כלל להפרעת שימוש מאוחרת; הסטה ושימוש לא רפואי מסוכנים. במחקר השוואתי פסיכוזה חדשה הייתה נדירה אך שכיחה יותר באמפטמין מאשר במתילפנידאט (Moran et al. 2019, PMID 30893533).

הטענה החוזרת שממריצים "מלמדים את מוח הילד להתמקד" חזקה מן הנתונים. יעילות אקוטית מבוססת היטב (Cortese et al. 2018, PMID 30097390), וייתכן שהתרופה מקלה תרגול. אין הוכחה להשפעת אימון מעגלים מתמשכת לאחר הפסקה. זו השערת מסדרון הלמידה, לא עובדה.

פרק 2021 מחבר מצמוץ ספונטני, דופמין, תפיסת זמן, פערי קשב, מיקוד חזותי ותרגול אינטרוספטיבי יחיד של כ-17 דקות. שרשרת המקורות אינה תומכת במסקנה הקבועה.

מחקר מעבדה מצא שינוי באומדן זמן סביב מצמוץ ספונטני (Terhune et al. 2016, PMID 27269720). הוא אינו מתקף קצב מצמוץ כסמן דופמין ספציפי ואינו בוחן טיפול ב-ADHD. מחקר קטן בבית ספר דיווח על שיפור לאחר פעילות מיקוד-קיבוע (Lai et al. 2020, PMID 32635159). הוא לא הראה שמדיטציה אחת של 17 דקות משנה קשב לצמיתות, לא בדק אותה התערבות ולא הכליל לאבחנה בכל גיל.

גרסת 2025 חוזרת על מצמוצי קשב, ניטור פתוח, ראייה פנורמית ומיקוד חזותי. ההחלטה: אפשר להציגם כניסויים מעניינים או כתרגול עצמי סביר, לא כטיפול מבוסס ב-ADHD ולא בשפת השפעה קבועה.

### 213 **אומגה-3, מודפיניל, מדיטציה וטלפונים חכמים**

**אומגה-3.** מטא-אנליזה תומכת לכל היותר בתועלת תסמינית ממוצעת קטנה, קטנה בהרבה מזו של ממריצים; הרכב ומינון EPA שונים (Bloch et al. 2011, PMID 21961774). אפשר לדון כתוספת בעלת ציפייה צנועה, לא כתחליף מובטח.

**מודפיניל.** בניסויים בילדים הופיע אות יעילות, אך ניסוי מינון בן תשעה שבועות במבוגרים היה שלילי (Arnold et al. 2014, PMID 22617860). זו אינה תרופת קו ראשון רגילה ל-ADHD. מחקר שיפור קוגניטיבי בבריאים אינו ראיתי יעילות קלינית.

**מדיטציה.** ראיות קשיבות ייעודיות ל-ADHD הטרוגניות, והטענה להשפעה קבועה של מפגש יחיד אינה נתמכת. תרגול סביר אינו בהכרח טיפול מאומת.

**טלפון חכם.** סקירה אורכית מצביעה על קשרים קטנים, מורכבים ולעיתים דו-כיווניים בין שימוש דיגיטלי בעייתי לתסמיני ADHD (Thorell et al. 2024, PMID 36562860). מחקר תוך-איש מ-2026 במתבגרים מצא קשרים קטנים ומוגבלים בזמן, לא הוכחה שהטלפון יוצר את ההפרעה (Nagata et al. 2026, DOI 10.1001/jamanetworkopen.2026.23748). הפחתת שימוש בעייתי יכולה לסייע לשינה ולהפרעות; אין לכנותה ריפוי של ADHD שנגרמה בידי המסך.

### 15.8 **א פרקי הוברמן נוספים: דופמין, זמן, כלי מיקוד, זיכרון עבודה וניהול קליני**

הרחבת זרם הפרקים משנה את הביקורת בשני אופנים מועילים. ראשית, היא מראה שהמודל הציבורי אינו מוגבל לפרק ADHD יחיד: טענות דומות על דופמין, זמן, אימון מיקוד ופלטיות של מעגלים חוזרות לאורך שנים. שנית, בפרקים המאוחרים מופיעות לעיתים הבחנות טובות יותר — בייחוד בין שימוש טיפולי לשימוש לא-רפואי בממריצים ובין סוגי טיפול — אך התערבויות בעלות בסיס ראיות שונים מאוד עדיין מוצגות באוצר מילים אחיד של "כלים".

**שיאים, קו בסיס והקשר של ממריצים.** הפרק על דופמין מ-27 בספטמבר 2021 מציג "שיאי דופמין" ו"קו בסיס של דופמין" כמערכת ויסות נגישה, וב-01:19:45 מתאר העלאת דופמין באמצעות ממריצים כפעולה שעלולה לפגוע בעבודה, בפעילות גופנית ובקשב. ב-01:27:57 הוא מפריד במפורש בין מרשם ל-ADHD לבין שימוש ללא מרשם. ההפרדה חיונית; ההכללה הגורפת על פגיעה אינה. ניסויים אקראיים מבססים יעילות טיפולית קצרת-טווח ממוצעת של ממריצים מורשים ב-ADHD (Cortese et al. 2018, PMID 30097390). מחקרי PET מראים שמתילפנידאט פומי במינון טיפולי תופס DAT ומשנה דופמין חוץ-תאי, בלי להוכיח "מכל דופמין" כלל-מוחי (Volkow et al. 1998, PMID 9766762; Volkow et al. 2001, PMID 11160455). חשיפה מהירה, במינון גבוה או ללא פיקוח שונה בפרמקוקינטיקה, בסיכון ובמטרה. "שיא" ו"קו בסיס" יכולים להיות תוויות הוראתיות; הם אינם כמויות מוחיות יחידות שהמאזין יכול לחוש, לאפס או למטב באופן מהימן.

**זמן כקצב-פריימים הנשלט בידי מוליכים.** הפרק מ-15 בנובמבר 2021 מקשר ב-00:25:00 פרקי עבודה של כ-90 דקות לכימיה אולטרדיאנית, וב-00:34:40 מציג דופמין ונוראדרנלין כגורמים להערכתית של זמן דרך "קצב פריימים" פנימי גבוה יותר. מחקרי ADHD אכן תומכים בהבדלי תזמון ממוצעים, אך הם משתנים לפי מטלה, גיל, מרווח ומודאליות (meta-analysis, PMID 33302769; adult review, PMID 36833791). הם אינם מבססים שעון של מוליך יחיד, תקרת מיקוד אוניברסלית של תשעים דקות בערות או לוח זמנים קבוע של הידלדלות קטכולאמינים. לכן יש לסמן את הסבר קצב-פריימים כמטפורה וכהצעה מנגנונית רחבה, לא להשתמש בו לאבחון ADHD או להכתבת מחזור עבודה אוניברסלי. ממצא המצמוץ הספונטני נשאר תוצאת מעבדה צרה, לא מד דופמין (Terhune et al. 2016, PMID 27269720).

**ערכת המיקוד מ-2022.** ב-00:09:37 מוצג "מודל חץ" שבו אפינפרין מספק ערנות, אצטילכולין מספק כיוון ודופמין מספק התמדה. זהו דימוי זכיר אך אינו מיפוי אנטומי או פרמקולוגי בלעדי; מערכת locus coeruleus

היא בעיקר נוראדרגית, ולכל המערכות פעולות תלויות קולטן, אזור, מינון ומצב. ב־00:18:11 וב־00:20:54 מוצעים פעימות דואזניות ורעש צבעוני ככלי מיקוד או מעבר; ב־01:01:19 מוצעת מדיטציה קצרה כתרול חזרה למיקוד; וב־01:36:50 מרשמים שוב נקשרים לאימון מעגלי קשב ולאפשרות להפחתת מינון בעתיד. מחקר בבריאים, השפעת מעבדה אקוטית וניסוי טיפולי ב־ADHD משיבים על שאלות שונות. ממצאי קשיבות יעודיים ל־ADHD הטרוגניים, וניסוי עם ביקורת פעילה לא ביסס עליונות על פסיכוחינון (Janssen et al. 2019, PMID 29356899). בספרות האימון הקוגניטיבי ההעברה הקרובה ברורה יותר מהעברה רחוקה ומתמשכת (Westwood et al. 2023, PMID 36977764). אין במקורות המצוטטים הוכחה שפעילות דואזניות, רעש צבעוני, תרגול מבט או מדיטציה קצרה מטפלים בתסמיני ליבה, או שממריץ מאמן לצמיתות את מעגלי הקשב כך שאפשר יהיה להפחית תרופה. ניסוי ויסות עצמי סבירים אינם נעשים בשל כך לטיפול מאומת בהפרעה.

**זיכרון עבודה כבדיקת דופמין.** הפרק מ־29 בינואר 2024 מצמיד מבחן זיכרון עבודה ב־00:20:04 למנגנוני דופמין סטריאטליים ב־00:27:02, והתקציר הרשמי אומר שמשימות זיכרון עשויות לקבוע "רמת דופמין בסיסית" במעגלים מסוימים. קשר קבוצתי בין קיבולת זיכרון עבודה לסתנת דופמין אינו בדיקה ביוכימית לאדם. זיכרון עבודה מושפע מאסטרטגיה, שינה, חרדה, תרגול, גיל, עיצוב המטלה ומערכות מוליכים רבות; השפעות דופמין הן לעיתים לא־ליניאריות ותלויות־בסיס. מטא־אנליזה מ־2022 תומכת ביחס U הפוך בין דופמין/קולטני D1 קדם־מצחיים לזיכרון עבודה בתוך הספרות הניסויית (PMID 35389678), אך אינה מאפשרת להסיק מציון יחיד את ריכוז הדופמין הסמוי של אדם. החלטת ההרצאה: לשמור את עקרון U ההפוך; לדחות "בדוק את הדופמין שלך" כטענה קלינית או מדידה עצמית.

**פרק ADHD עם גיון קרוז מ־2025.** זהו פרק אורח בעל רוחב קליני גדול יותר מן המונולוגים המוקדמים. כותרות הפרקים הרשמיות כוללות גנטיקה וסביבה (00:05:37), עניין ומיקוד יתר (00:14:26–00:27:39), תזמון שינה עקבי (00:42:21), ממריצים וסיכונים פסיכיאטריים (01:04:32–01:26:06), שמן דגים (01:43:28), CBT (01:52:56), נירופידבק ומשחקי וידאו (01:57:52), אגוניסטים ל־alpha-2 (02:02:26), מודפיניל (02:10:13) וחופשות תרופה/פורמולציות (02:19:02). ההרצאה צריכה לשמר את הריבוי אך להחזיר את מדרג הראיות. שינה היא משנה־מצב קליני חשוב, לא סיבה יחידה או ריפוי (PMID 33402013; PMID 38738544). ל־CBT מותאם־ADHD יש תועלת משוחזרת בתסמינים ובחלק ממדדי התפקוד במבוגרים (PMID 20736471; PMID 29566425). לאומגה־3 יש לכל היותר אות תוספתי ממוצע קטן, לא יעילות שקולה לממריץ (PMID 21961774). ראיות נירופידבק בתוצאות עיוורות־ככל־האפשר חלשות בהרבה, וסנתזה עדכנית מצאה תועלת ממוצעת אפסית למעשה בתסמיני ליבה (PMID 39661381); מחקר משחקי וידאו במבוגרים מבוגרים אינו ראיית טיפול ב־ADHD. מיקוד יתר נשאר מבנה מתפתח ולא אבחוני, ללא חתימת דופמין מוכחת (PMID 30267329). קשרים קרדיוסקולריים ארוכי־טווח דורשים ניטור ושפה סיבתית זהירה, לא הפחדה ולא הרגעה בלי ציון אופק הזמן (PMID 37991787; PMID 40203844).

#### מפת טענות הוברמן למקור ראשוני

| החלטה                | הערכת ראיות                                         | מקור או עדכון                           | הטענה הציבורית                             | עוגן בפרק                              |
|----------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|
| לתקן                 | הגנטיקה חזקה; החלטה יציבה נדירה יותר והמסלול מתנודד | Faraone 2019; Sibley 2022; van der Laan | גנטיקה חזקה וכחצית "מתבגרים החוצה"         | 00:07:56, 2021                         |
| לשמור בסייג          | תיאור מוכר אך הטרוגני; מיקוד יתר אינו קריטריון      | קונצנזוס ומדידה מתפתחת                  | מיקוד יתר, זמן וזיכרון עבודה מאפיינים ADHD | 00:20:00–00:14:57, 2021                |
| לתקן                 | דופמין מווסת, אך לקשב אין מוליך יחיד                | MacDonald; 2015 Spencer                 | דופמין הוא הזהות הכימית של מיקוד           | 00:24:10, 2021                         |
| להחליף               | השפעה קבוצתית קטנה; אנטומיה ומפסק בינארי שגויים     | Norman; 2008 Castellanos                | דופמין מעביר בין DMN לרשת משימה            | 00:26:40, 2021                         |
| לתקן במפורש          | ייחוס לא מדויק; חסר גלובלי אינו מבוסס               | MacDonald; 2015 Spencer                 | 2015 Spencer ביסס דופמין נמוך              | 00:32:57, 2021                         |
| להשמיט               | היסק בדיעבד, לא מבחן אבחוני                         | סקירת דופמין ביקורתית                   | העדפת סוכר וממריצים היא טיפול עצמי         | 00:37:10, 2021                         |
| השערה בלבד           | הקלת למידה אפשרית; שינוי מחלה מתמשך לא הוכח         | ניסוי יעילות ומעקב                      | ממריצים מלמדים את המוח להתמקד              | Essentials; 00:49:18, 2021<br>00:14:33 |
| לסייג וללוות מקצועית | אות אפשרי; עיוורון, עומס, תזונה והכללה מגבילים      | INCA וסקירה לא־תרופתית                  | דיאטת אלימינציה מסייעת לתת־קבוצה           | 00:56:35, 2021                         |
| לסייג                | השפעה קטנה; תחליף אינו מבוסס                        | 2011 Bloch                              | אומגה־3 משפרת מיקוד ומפחיתה צורך בתרופה    | 01:04:46, 2021                         |
| להשמיט               | מחקר, התערבות, אוכלוסייה ומשך אינם תומכים           | 2020 Lai                                | 17 דקות יצירות שיפור כמעט קבוע             | 01:16:56, 2021                         |
| להשמיט כטיפול        | מתאם, סמן ויעילות טיפול מתערבבים                    | 2016 Terhune                            | אימון מצמוץ משנה קשב תלוי דופמין           | 01:33:40–01:22:50, 2021                |
| הערת הקשר בלבד       | לא סטנדרטי והקשר רגולטורי חשוב                      | אות בילדים; ניסוי שלילי במבוגרים        | מודפיניל הוא חלופה ל־ADHD                  | 01:51:45–01:41:15, 2021                |
| להשמיט               | היגיון ביוכימי אינו יעילות                          | אין בסיס קליני מספיק                    | קודמנים ונואוטרופים משפרים מיקוד           | 02:01:23–01:56:19, 2021                |
| היגינה דיגיטלית בלבד | קשר תסמיני קטן ודירכיווני; סיבתיות מוגזמת           | 2026 Nagata; 2024 Thorell               | טלפונים יוצרים ADHD                        | Essentials; 02:09:14, 2021<br>00:35:18 |

| החלטה                                                                    | הערכת ראיות                                                                                                                         | מקור או עדכון                                                                                                            | הטענה הציבורית                                                                              | עוגן בפרק                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| להחליף בוויסות תלוי אזור, קולטן, מצב ומטלה                               | מדדי דופמין אזוריים מסוימים קשורים למוטיבציה ברמת הקבוצה; רמה גלובלית או חשבון של שני מעגלים אינם מסבירים מוטיבציה בין אנשים        | PET ישיר ב־ADHD (PMID 20856250); סקירה ביקורתית (PMID 39619336)                                                          | רמת דופמין מוצגת כקובעת הראשית של מוטיבציה ודחף, המאורגנים בשני מעגלים עיקריים              | דופמין 2021, 00:15:30-00:09:58                                  |
| להפריד סיכון במינון גבוה/שימוש לא־רפואי מטיפול פומי; לא להסיק חיווט קבוע | ”דלדול/שיא/בסיס” אינו חוק כמותי מאומת ל־ADHD מטופלת; דרך מתן, מינון, פורמולציה ופיקוח משנים                                         | PET במתילפנידאט פומי (PMIDs 9766762, 11160455); מטא־אנליזת יעילות (PMID 30097390); מחקר DAT בן 12 חודשים (PMID 23696790) | ”שיאים” חוזרים מורידים קו בסיס; עליות הנגרמות מממריצים עלולות להזיק או לחוות מחדש לרעה      | דופמין 2021, 00:36:58; 01:27:57-01:19:45                        |
| לכל היותר להציג כהיריסטיקת קיצוב גמישה                                   | המקורות תומכים באינטראקציה עם שינה ומקצב, לא בשעון ערות מדויק או במנגנון דלדול מוליכים                                              | סינתזות שינה ומקצב יממתי (PMIDs 28064405, 29477617, 31629217)                                                            | מיקוד בערות מתקיים בפרקי זמן אוניברסליים של כ־90 דקות מפני שזמניות אצטילכולין/דופמין יורדת  | זמן 2021, 00:25:00                                              |
| להשמיט כמנגנון ADHD; לכל היותר השערה המחישה                              | הבדלי התזמון ב־ADHD הטרוגניים; כלל חד־כיווני לפי מוליך אינו מבוסס                                                                   | EEG, מטא־אנליזה וסקירות תזמון (PMIDs 29391481, 22922163, 33302769, 36833791)                                             | דופמין/נוראדרנלין גורמים להערכת־יתר של זמן וסרטוטין להערכת־חסר דרך ”קצב פריימים”            | זמן 2021, 00:39:10-00:34:40                                     |
| לשמור רק כמטפורה מתוקנת ומסומנת                                          | LC הוא בעיקר נוראדרנגי; מפיץ מוליך אחד להפקוד אחד הוא אמצעי זיכרון, לא אנטומיה מוכחת                                                | סינתזות LC-NE וקטכולאמינים (PMIDs 16022602, 17448997, 21531388)                                                          | ”מודל החץ”: אפינפרין מ־LC יוצר ערנות, אצטילכולין בוחר יעד ודופמין משמר התמדה                | ערכת מיקוד 2022, 00:09:37                                       |
| להפריד תרגול ויסות עצמי מטיפול מאומת; מסדרון למידה נשאר השערה            | התרגולים עשויים לסייע בהכוונה מחדש; היעילות והגישור העצבי ב־ADHD מוגבלים; יעילות תרופה אינה מוכיחה אימון מתמשך או הפחתת מינון צפויה | RCT קשיבות עם ביקורת פעילה (PMID 29356899); מחקר קיבוע (PMID 32635159); סקירת הדמיה טיפולית (PMID 39098738)              | מדיציה/חזרה למיקוד, מבט חזותי ותרופה מאמנים מעגלי מיקוד, ובאופן אידיאלי מאפשרים הפחתת מינון | ערכת מיקוד 2022, 01:01:19; 01:20:42-01:16:46; 01:39:19-01:36:50 |
| לשמור                                                                    | ההבחנה ברמה גבוהה נכונה                                                                                                             | פרמקולוגיה וניסויים                                                                                                      | מנגנוני אמפטמין, ליסדקסאמפטמין ומתילפנידאט שונים                                            | 2023, 00:36:36-00:21:29                                         |
| לסמן כמטפורה                                                             | מטפורה שימושית, לא חוק                                                                                                              | מודלי קטכולאמינים קדם־מצחיים                                                                                             | דופמין מסיר רעש, נוראדרנלין מגביר אות                                                       | 2023, 00:40:10                                                  |
| לפצל                                                                     | ההרגעה האפידמיולוגית סבירה; קיצוב המעגל חזק מדי                                                                                     | מחקרי שימוש תוך־איש                                                                                                      | טיפול בילדות אינו מעלה התמכרות ומעצב מעגלים                                                 | 2023, 00:58:06-00:54:48                                         |
| לשמור עם ניטור                                                           | ממוצע קטן אינו מסיר סיכון אישי                                                                                                      | MTA; Farhat 2025                                                                                                         | סיכוי גדילה ולב אמיתיים וניתנים לניטור                                                      | 2023, 01:13:28                                                  |
| לשמור                                                                    | הבחנה חשובה ונתמכת                                                                                                                  | Chang 2014; Moran 2019; Quinn 2017                                                                                       | שימוש טיפולי ולא רפואי שונים                                                                | 2023, 01:38:20-01:27:45                                         |
| לדחות היסק של מדידה עצמית; לשמור תלות־בסיס כמושג                         | קשרים קבוצתיים והתמתנות לפי בסיס אינם מתקפים בדיקת דופמין התנהגותית לאדם                                                            | סקירת/מטא־אנליזת U הפוך (PMIDs 21531388, 35389678); PET-fMRI (PMID 40127280)                                             | משימות זיכרון עבודה יכולות לקבוע את רמת הדופמין הבסיסית של אדם במעגלים נבחרים               | זיכרון עבודה 2024, 00:27:02; 00:20:04; 00:36:13                 |
| לשמור רק בהפרדה בין היארעות, איתור וסיביות                               | נטייה פוליגנית ומודולציה סביבתית מתקיימות יחד; שיעור אבחון וחיפשה דיגטלית אינם פוסקים אטיולוגיה                                     | GWAS ותורשתיות (PMIDs 30478444, 36702997, 29892054); סקירת מדיה דיגטלית (PMID 36562860)                                  | גנטיקה/סביבה, מגמות באבחון ומסיחות ברשתות חברתיות דנונים יחד                                | קרוז 2025, 00:05:37; 00:20:40                                   |
| לשמור כפנוטיפ מתפתח ולא אבחוני; ויסות כניסה/יציאה הוא סינתזת FH          | דיווח עצמי ומדידה מתפתחת תומכים בתופעה; ההגדרות שונות ואין חתימה עצבית מבוססת                                                       | מחקרי מיקוד יתר (PMIDs 30267329, 39169147, 37878578)                                                                     | מיקוד יתר וזרימה מוצגים כחלק מן הפנומולוגיה של ADHD                                         | קרוז 2025, 00:27:39                                             |
| לשמור; אין לטעון שהיגיינת שינה מטפלת תמידית בתסמיני הליבה                | היחס לשינה דו־כיווני והשפעת התרופה משתנה לפי אדם ופורמולציה                                                                         | מטא־אנליזה וסקירות על ממריצים ושינה (PMIDs 26598454, 29477617, 38738544)                                                 | תזמון שינה עקבי הוא כלי חיוני; ממריצים משפיעים על שינה                                      | קרוז 2025, 00:48:06-00:42:21                                    |
| לפצל לשלוש טענות ולציין סיכון מוחלט, קבוצה, ניטור ואופק זמן              | מרשם, הסטה, פסיכוזה נדירה תלוית־קבוצה, שינוי ממוצע קצ־טווח וסיכון מצטבר הם שאלות שונות                                              | תוצאות שימוש בחומרים (PMIDs 25158998, 28659039); השוואת פסיכוזה (PMID 30893533); מחקרי לב (PMIDs 37991787, 40203844)     | תרופה בילדות, התמכרות, פסיכוזה וסיכון לבבי במבוגר מוצגים כקשת סיכון אחת                     | קרוז 2025, 01:04:32-00:56:35; 01:26:06-01:18:03                 |
| לא להשטיח לכלי ”אימון מוח” שקולים                                        | ל־CBT מותאם יש בסיס משמעותי; העברה רחוקה מוגבלת; ההשפעה הממוצעת העיוורת־ככל־האפשר של נירופידבק על תסמיני ליבה כמעט אפסית            | RCT של CBT במבוגרים (PMID 20736471); RCT אימון זיכרון עבודה (PMID 24117656); מטא־אנליזת נירופידבק (PMID 39661381)        | רשימות/רשימות משימות, משחקי וידאו ונירופידבק הם אפשרויות התנהגותיות או טכנולוגיות           | קרוז 2025, 02:02:26-01:52:56                                    |
| להפריד לפי חוזק                                                          | הרשימה משטחת מדרג ראיות                                                                                                             | בסיסים לא שווים                                                                                                          | תרופה, אומגה־3, מודפייל ותוספים כרצף אחד                                                    | Essentials, 00:34:21-00:27:43                                   |

חותמות הזמן נשמרו רק כאשר אומתו במפת הפרק/התמליל הציבורית שנרכשה. הן מציינות מקום בפרק ואינן ראייה מדעית.

לכל טענה ציבורית יש לשאול: מה נאמר בדיוק ומה הייתה מידת הוודאות; מהו המנגנון המוצע; מה בדק המקור הראשוני בפועל; אילו שחזורים, מחקרים גדולים, מטא-אנליזות או ממצאי אפס הגיעו אחריו; ומה החלטת ההרצאה — לשמור, לסייג, להחליף, להשמיט או להציג כהשערה.

אותה שרשרת חלה על מאטה, הוברמן ועל Flow Hijacked. אם המסגרת שלנו אינה עומדת בה, אין לה זכות יתר.

215 **מה ממליצות הנחיות — ומה מדעי המוח המנגנוניים אינם מכריעים**

הנחיה קלינית משלבת יעילות, נזק, היתכנות, גיל, העדפת אדם ומערכת בריאות. מודל רשת אינו קובע לבדו קו ראשון. גם אם תרופה משנה מדד מוחי, המדד אינו מכריע איזון תועלת-סיכון או ערכים.

| חומרים, תחלואה נלווית וגבול ארוך-טווח                                                                                               | ניטור והגנה קרדיוסקולרית                                                                                   | טיפול פסיכו-חברתי ומשולב                                                                 | גיל ורצף תרופתי ראשון                                                                                                                                                    | גוף מנחה ומצב נכון ל-8 בספטמבר 2026                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| במתבגרים יש להעריך שימוש בחומרים והסטה; ילדים בלבד ובסיס החיפוש קודם לסינתזות (החדשות, Wolraich et al. 2019, PMID 31570648)         | טיטריציה לתועלת מרבית עם תופעות נסבלות; ניטור סימנים חיוניים, גדילה לפי הצורך, תופעות לוואי ותחלואה נלווית | טיפול משולב כאשר היעדים כוללים תסמינים ותפקוד                                            | גיל 4-6: תחילה טיפול התנהגותי מבוסס-ראיות להורים/בכיתה; אפשר לשקול מתילפנידאט אם פגיעה חמורה נמשכת. גיל 6-18: תרופה מאושרת בתוך תמיכה התנהגותית, כיתתית ובית-ספרית       | <b>האקדמיה האמריקאית לרפואת ילדים:</b> הנחיית 2019 ותיקון 2020; לא נמצאה מחליפה                        |
| הערכת הסטה ותחלואה נלווית; תאריך שלא השתנה אינו עדכון ראיות מ-2026, ויש לאמת היטוריית גרסאות לפני פרסום                             | הערכה גופנית ולבבית בבסיס; ניטור דופק, לחץ דם, משקל/גובה לפי הצורך, תועלת, תופעות וצורך מתמשך              | התאמות סביבתיות ותמיכה מותאמת; הדרכת הורים או טיפול פסיכולוגי ממוקד-ADHD לפי צורך והעדפה | ילדים מתילפנידאט הוא בדרך כלל התרופה הראשונה לאחר שפגיעה משמעותית נמשכת למרות התאמות סביבתיות; במבוגרים מתילפנידאט או ליסדקסאמפטמין הם קו ראשון, עם מעבר תלוי-גיל ותגובה | <b>NICE NG87:</b> פורסמה ב-2018, עודכנה ב-2019 וחייה במועד הסגירה                                      |
| כוללת הפרעת שימוש בחומרים ואוכלוסיות ייחודיות; ודאות הראיות משתנה בין המלצות (overview PMID 37254562)                               | החלטה משותפת וניטור מתמשך של בריאות גופנית ונפשית, היענות ותופעות לוואי                                    | CBT, הדרכת הורים, ארגון, חינוך, תמיכות בעבודה והתאמות סביבתיות בתוך טיפול רב-אופני אישי  | לאורך החיים; בחירת טיפול תרופתי ולא-תרופתי לפי גיל, צורך, פגיעה, העדפה ורגולציה — לא רצף יחיד לכולם                                                                      | <b>AADPA אוסטרליה:</b> מהדורה ראשונה מ-2022; ההנחיה הלאומית העיקרית שנמצאה                             |
| הסטה, הפרעת שימוש בחומרים ותחלואה נלווית מחייבות תכנון מפורש; יש להשלים את בסיס הראיות הישן יותר                                    | ניטור לחץ דם ודופק, גדילה לפי הצורך, שינה, תופעות, היענות ותפקוד                                           | פסיכו-חינוך, תמיכות תפקודיות וטיפול פסיכו-חברתי מצטרפים לתרופה לפי הצורך                 | לאורך החיים; ממריצים ארוכי-טווח מקובלים לרוב כקו ראשון, וחלופות לא-ממריצות מותאמות לאדם                                                                                  | <b>CADDRA 4.1:</b> ינואר 2020 נשארה המהדורה המלאה הזמינה; תרשים התרופות מיוני 2026 אינו מהדורה חדשה    |
| היטוריית ילדות, תחלואה שכיחה, שימוש בחומרים וכשלי מעבר שירות מרכזיים; הכללים הלאומיים שונים (Kooij et al. 2019, PMID 30453134)      | הערכה לבבית ופסיכיאטרית, ניטור תגובה ורציפות טיפול                                                         | פסיכו-חינוך ו-CBT/טיפול מיומנויות ממוקד בתוך טיפול רב-אופני                              | מבוגרים; תרופה ממריצה או לא-ממריצה היא רכיב מרכזי לאחר הערכה התפתחותית ומבדלת, בהתאם להקשר הקליני                                                                        | <b>קונצנזוס אירופי למבוגרים:</b> מסמך משפיע מ-2019, לא הנחיה מחייבת אחת לכל אירופה                     |
| הסטה, שימוש בחומרים ותחלואה נלווית בפרסומים המתאימים; תיק עבודות חי אינו הנחיה מקיפה עכשווית (PMID 34677682)                        | מעריכה איכות ראיות ותופעות לוואי בסקירות נושאיות                                                           | מדיגשה תוצאות עיוורות-ככל-האפשר בהערכת טיפול לא-תרופתי ורב-אופניות אישית                 | סקירותיה מזינות החלטות תרופתיות ולא-תרופתיות לפי גיל ותוצאה, בלי רצף לאומי אחיד                                                                                          | <b>קבוצת ההנחיות האירופית ל-ADHD:</b> תוכנית סינתזה פעילה, לא הנחיה אחת מ-2026                         |
| מתיחסת לתחלואה, שימוש בחומרים ומבנה השירות; יש לקרוא עם NICE ועם פורמולרים מקומיים; דוח פרקטיקה טובה ולא CPG לאומי נפרד מדורג-ראיות | ניטור גופני, טיפול משותף וכללי מרשם מקומיים                                                                | תמיכות מעשיות ופסיכולוגיות וטיפול משולב אישי                                             | מבוגרים; מסלולי הערכה, בחירת תרופה וטיטריציה בפרקטיקה הסקוטית                                                                                                            | <b>CR235 סקוטלנד:</b> הנחיית פרקטיקה טובה למבוגרים מ-2023                                              |
| הרשומה מונעת שימוש שקט בהנחיה מיושנת; אין להסיק המלצה לשנת 2026 מעצם רישום העדכון                                                   | יש לבדוק את נוסח הניטור העכשווי מול הגרסה המתוקנת כאשר תתפרסם                                              | המלצות היסטוריות בלבד על פסיכותרפיה וטיפול משולב עד לפרסום העדכון                        | היסטורית, לאורך החיים; אין להציג את רצף הגרסה שפגה כהמלצה עכשווית                                                                                                        | <b>הנחיית S3 הגרמנית של AWMF ל-ADHD:</b> הגרסה הקודמת פגה ב-2022; העדכון עדיין היה בתהליך במועד הסגירה |
| שוויון, נגישות ולחץ מערכתי הם מרכזיים; יש להפריד רפורמת שירות מראיות ליעילות קלינית ולמנגנון                                        | ניטור שירות ואיכות מסלול, לא פרוטוקול לניטור תרופה                                                         | תמיכה מערכתית, לא השוואה בין פסיכותרפיה, תרופה ושילוב                                    | לאורך החיים וברמת מערכת השירות; עוסק בגישה ובמסלולים ואינו מחליף את המלצות התרופה של NICE                                                                                | <b>כוח המשימה העצמאי של NHS England:</b> חלק 1: דוח שירות מ-2025, לא CPG טיפולי                        |

הגופים מתכנסים להערכה התפתחותית ודיפרנציאלית, ניטור, החלטה משותפת ותמיכה רב-אופנית. הם שונים ברצף לפי גיל, חומרה, זמינות ורגולציה. מעקב ארוך-טווח פירושו בחינה חוזרת של תועלת, נטל, תפקוד, בריאות גופנית, תחלואה נלווית, היענות, סיכון להסטה והצורך המתמשך — לא הנחה אוטומטית של המשך קבוע ולא הפסקה שגרית. ההרצאה היא חומר חינוכי ולא המלצה רפואית אישית.

הסברים ציבוריים חשובים משום שהם מארגנים חוויה, מספקים שפה ומעוררים חקירה. אולם כוח השכנוע שלהם יכול לעלות על בסיס הראיות של טענה מסוימת. ביקורת אחראית מפרידה בין דיוק פנומנולוגי, סבירות מנגנונית, ראיה סיבתית, המלצת טיפול ומסגור פילוסופי. דובר יכול לזהות היטב חוויה אנושית ובו בזמן להפריז במנגנון ביולוגי; מנגנון נכון מדעית יכול להיות בלתי רלוונטי לעצות שנקשרו אליו.

בבחינת טענותיו של גאבור מאטה, ההבחנה המרכזית היא בין החשיבות הקלינית של לחץ, התקשרות וסביבה רגשית לבין הטענה החזקה יותר שלפיה גורמים אלה הם הסיבה העיקרית להפרעת קשב ביחס לנטייה תורשתית. בבחינת טענות פודקאסט יש לעקוב מן האמירה על דופמין, רשתות, ממריצים, מיקוד חזותי, תוספים, מדיטציה או שימוש בטלפון אל האוכלוסייה, ההתערבות והתוצאה שנחקרו בפועל. העדר מקור ראשוני שניתן לאתר מוריד ביטחון; הוא אינו מצדיק לעג.

הנחיות קליניות הן שכבת סמכות נוספת. הן משלבות יעילות, בטיחות, ישימות, ערכים ואילוצי מערכת בריאות. הן אומרות מה מומלץ בתנאים מסוימים, ולא איזו תיאוריה עצבית הוכחה. לכן ההרצאה שומרת שלוש מפות נפרדות: מה אומר הסיפור הציבורי, מה מראה המחקר הראשוני ומה ממליצה ההנחיה הקלינית.

### **להסבר ציבורי, לראיה מדעית ולהנחיה קלינית יש סמכויות שונות**

מחנכים ציבוריים וקלינאים יכולים לזהות חוויות שהמחקר הרשמי הזניח. תיאור חי של קשב מונחה-עניין, בושה לאחר חוסר עקביות או תפקידו של לחץ משפחתי יכול לעזור לאדם לזהות דפוס ולשאול שאלה טובה. ערך פנומנולוגי אינו מבסס סיבה התפתחותית, מנגנון מולקולרי או אפקט טיפולי. ההרצאה צריכה לשמור את התובנה ולבקר את ההיסק.

אצל גאבור מאטה ההבחנה המרכזית היא בין פירוש התפתחותי חומל לבין ראיה סיבתית בת זמננו. התקשרות, לחץ, התאמה והסביבה הרגשית חשובים לוויסות ולרווחה. המחקר הגנטי וההתפתחותי הנוכחי אינו תומך בהחלפת נטייה תורשתית משמעותית בסיפור מקור המבוסס בעיקר על התקשרות. הצעה יכולה להיות מהדהדת קלינית, נתמכת חלקית ברמה אחת ומתוחה מול הראיות ברמה אחרת.

אצל אנדרו הוברמן נדרש שחזור מטענה למקור. הסברים על דופמין, מיקוד חזותי, מצמוץ קשבי, מדיטציה, חומצות שומן אומגה-3, טלפונים חכמים, ממריצים או מודפיניל צריכים לחזור לאוכלוסייה, לתכנון, לתוצא ולמינון המדויקים. מחקר בבעלי חיים, ניסוי במתנדבים בריאים, קשר טכנולוגי תצפיתי וניסוי טיפול בהפרעת קשב משיבים על שאלות שונות. פרוטוקול סביר אינו הופך לטיפול רק מפני שהוא משתמש באותו אוצר מילים נויורכימי.

לקווים מנחים סמכות אחרת. הם משלבים יעילות, בטיחות, ישימות, ערכים, גיל, ניטור ואילוצי מערכת בריאות. המלצת קו ראשון אינה מוכיחה מנגנון עצבי יחיד, והתערבות מעניינת מנגנונית יכולה להישאר מחוץ להנחיה מפני שהראיות מוקדמות או היישום אינו ודאי. בכל שלב צריך לציין אם מדובר בהמלצה, באפקט אמפירי או בפרשנות של Flow Hijacked.

עדכניות חשובה. מודל קנוני יכול להישאר שימושי גם כאשר מטא-אנליזה חדשה מקטינה את האפקט, מגלה הטרוגניות או חושפת תלות בשיטה. מספר ציטוטים מציין השפעה, לא מהימנות. עבודה מצוטטת ראויה לעגן היסטוריה, ומחקר גדול, רשום מראש, אורכי ומבוקר יותר צריך לבדוק מה שרד. תוצאת אפס מקבלת אותו משקל נרטיבי כאשר היא משנה את גבול הטענה.

כלל ההחלטה פשוט ותובעני. משאירים טענה ציבורית כאשר היא מדויקת, מועילה ומוגבלת נכון. מסייגים אותה כאשר הראיה תומכת רק בחלק מן המנגנון. מסירים אותה כאשר האפקט לא שוחזר, אינו רלוונטי קלינית או תלוי בטעות קטגוריאלי. כאשר התיאור האנושי נשאר יקר והסיבתיות אינה ודאית, אומרים את שני הדברים. הביקורת אינה תרגיל בביטול. זו דרך לכבד גם את הקורא וגם את המקור. סיפור חומל מתחזק כאשר אינו נדרש להתחזות למדעי מוח סגורים, והראיה נעשית שימושית יותר כאשר היא מחוברת לחוויה שהפכה את השאלה לחשובה.

### **ביקורת טענה מעובדת מן המשפט ועד להחלטת ההרצאה**

נתחיל במשפט ציבורי כגון "ממריצים מאמנים את המוח להתמקד". המשפט מכיל לפחות ארבע טענות: התרופה משפרת ביצוע; השיפור משקף למידה ולא רק שינוי חריף במצב; הלמידה משנה את המוח; והשינוי נשמר מעבר לחשיפה. לכל טענה נדרשת ראיה אחרת. יעילות חריפה בניסוי אקראי אינה יכולה לבדה להוכיח אימון מתמשך.

לאחר מכן מאתרים את המחקרים הראשוניים הקרובים ביותר ומזהים אוכלוסייה, טיפול, משך, משווה ותוצא. ראיה במבוגרים בריאים אינה עונה אוטומטית על שאלה טיפוליות בילדים עם ADHD. מנגנון סינפטי במכרסם

יכול להניע השערה אך אינו מבסס התפתחות תפקודית בילדים. קשר תצפיתי בין היסטוריית טיפול לתוצאה מאוחרת חשוף לברירת טיפול ולערבוב לפי חומרה.

ראיה חדשה מעדכנת את העוגן ואינה משמשת קישוט. מטא-אנליזה מאוחרת עשויה לתמוך ביעילות קצרת טווח ובו בזמן למצוא בסיס מוגבל למנגנון המוצע. עוקבה גדולה יכולה לתחום סיכון בטיחות נדיר בלי לפתור סיבתיות אצל היחיד. ניסוי דימות עם תוצאה אפס עשוי להראות ששיפור קליני אינו מחייב את החתימה הרשתית הצפויה. המסקנה צריכה לשקף את התבנית המשותפת.

להחלטת ההרצאה כמה אפשרויות: לשמר את הטענה, לצמצם אותה, להציג אותה כהשערה, להשתמש רק בתובנה הפנומנולוגית שלה או להשמיטה. "תרופה עשויה ליצור תנאים שבהם קל יותר לתרגל" הוא ניסוח סביר ובר-בדיקה. "תרופה מלמדת לצמיתות את מערכת הקשב המתפתחת" הוא ניסוח חזק יותר הדורש ראיה אורכית ישירה.

אותו הליך חל על טענות בדבר התקשרות, תרגילי מיקוד חזותי, תוספי אומגה-3, פרגמנטציה עקב טלפון חכם או רשת ברירת המחדל. המטרה אינה לרוקן את ההרצאה משפה מובנת. המטרה היא להבטיח שלכל משפט נגיש יש גבול ראייתי היכול לעמוד בביקורת.

### **לתרגום ציבורי דרושה שרשרת משמורת**

לכל משפט זכיר יש לשמור אוכלוסייה, חשיפה או התערבות, משווה, תוצאה, אופק זמן ואי-ודאות. מנגנון סביר אינו אפקט קליני; קשר אינו סיבה; והמלצה אינה הוכחה למסלול עצבי יחיד. השרשרת מאפשרת לשמר תובנה פנומנולוגית שימושית אצל גאבור מאטה ושאלות הסבר שימושיות אצל אנדרו הוברמן, ובו בזמן לתת לראיה הראשונית והמעודכנת לקבוע את הניסוח המדעי.

בביקורת מאטה מפרידים בין חוויה, סיבתיות וטיפול. תיאורים של בושה, חוסר ויסות, רגישות ביחסים או מאמץ הורי יכולים להיות בעלי ערך קליני גם אם הטענה שהסיבה הרגשית המוקדמת היא המקור המרכזי ל-ADHD אינה נתמכת. תורשתיות גבוהה אינה שוללת השפעה סביבתית, אך גם מצוקה משפחתית אינה מזהה סיבה; נטייה משותפת, תגובת הורה לילד והקשר חברתי יכולים ליצור אותו קשר נצפה.

במפת הוברמן מפרקים כל טענה לפרוטוקול ולבסיס הראיות. דיון בדופמין עשוי לשלב מחקר בעלי חיים, פיזיולוגיה אנושית, ניסוי במתנדבים בריאים וניסוי טיפול ב-ADHD. מיקוד חזותי, מדיטציה, אומגה-3, מצמוץ קשבי, מודפיניל וטלפונים חכמים אינם מקבלים אותה דרגת תמיכה רק מפני שהם מופיעים בפרק אחד. יש לעקוב אחר המקור הקרוב ביותר ולאחר ראיה חדשה ששינתה אותו.

גם קו מנחה משיב על שאלה אחרת. הוא משקלל יעילות, בטיחות, גיל, ישימות, ערכים ומערכת בריאות. המלצת קו ראשון אינה מוכיחה למה טיפול עובד, והתערבות מעניינת מנגנונית יכולה להישאר מחוץ להמלצה מפני שאין די ניסויים או משום שהיישום אינו בטוח. בהרצאה יש לסמן במפורש אם המשפט הוא תוצאת מחקר, סינתזה, הנחיה או החלטה קלינית משותפת.

תהליך הביקורת מסתיים בהחלטה ניתנת להצגה: לשמור את הטענה, לצמצם אותה, להעבירה לשכבת השערה, להשתמש רק בתיאור החוויה או להשמיטה. "תרופה עשויה ליצור תנאים שבהם קל יותר לתרגל" היא טענה סבירה לבדיקה. "ממריצים מלמדים לצמיתות את המוח המתפתח להתמקד" דורשת ראיה אורכית ישירה שאפקט חריף אינו מספק.

אותו תקן חל על משפטים נוחים לגבי רשת ברירת המחדל. דיכוי חלש בזמן משימה אינו אומר שהרשת "פועלת יותר מדי" בכל מצב, ואנטי-קורלציה אינה תחרות אנטומית קבועה. התוכן, התזמון, המשימה, העוררות, התנועה והגדרת הרשת משנים את הפירוש. משפט ציבורי טוב יכול להיות פשוט, אך אסור שיהיה פשוט יותר מן גבול הראיה.

כך הביקורת אינה עוינת לדובר או למחבר. היא מגינה על ההבחנה בין תרומה אנושית לבין סמכות מדעית, ומאפשרת לעדכן את ההרצאה בלי למחוק את ערכה. הטענה נשמרת יחד עם שרשרת המקורות, הסתירות והסיבות להחלטה; הקהל מקבל גם בהירות וגם דרך לבדוק אותה.

## חדר הסתירות

הסינתיזה ראויה רק אם היא משתנה מול תוצאות אפס, אפקטים קטנים, הטיות מדידה והסברים מתחרים.

סינתזה ראויה לאמון רק אם היא שורדת ראיות היכולות לצמצם אותה. חדר הסתירות אינו שקופית טקסט של מגבלות. כאן נשאל אם סיפור דינמיקת הרשת המועדף ניתן לזיהוי, משוחזר, בעל משמעות קלינית ומסביר יותר מחלופות.

## 216 אין סמן עצבי יחיד לאבחון

ADHD נותרת אבחנה קלינית. MRI מבני, fMRI במשימה ובמנוחה, EEG, PET, מטלות קוגניטיביות וציונים פוליגניים מספקים מידע קבוצתי ומנגנוני מחקר. אף אחד מהם אינו מספק כיום דיוק, מהימנות, הכללה ואימות חיצוני מספיקים כדי לשמש אבחנה שגרתית עצמאית.

אין פירוש הדבר שאין ביולוגיה. הפרעה התפתחותית מבוססת יכולה להראות קשרים ביולוגיים אמינים באוכלוסייה ובכל זאת חפיפה רבה בין אנשים מאובחנים ללא־מאובחנים. הטרוגניות, רעש מדידה, גיל, תחלואה נלווית ומסלולים סיבתיים מרובים מקשים על סמן יחיד.

סיווג בלמידת מכונה צריך להיבדק מחוץ למדגם, בין סורקים ואתרים, בקבוצות דמוגרפיות שונות ומול אבחנות דיפרנציאליות אמיתיות — לא רק מקרה קיצוני מול ביקורת נקייה. זליגת מידע, אתר ובחירת תכונות גמישה יכולים ליצור דיוק פנימי שאינו בשל לקליניקה (Faraone et al. 2021, PMID 33549739; Chen et al. 2023, PMID 36970271).

## 217 השפעות מבזרות קטנות וחפיפה גדולה בין יחידים

נניח שמדד רשת מתפלג נורמלית בשתי קבוצות בעלות שונות שווה והבדל ממוצע מתוקן  $d$ . במודל אידאלי זה, ההסתברות שערך אקראי מקבוצת ADHD יעלה על ערך אקראי מקבוצת הביקורת היא

$$AUC = \Phi\left(\frac{d}{\sqrt{2}}\right),$$

כאשר  $\Phi$  היא פונקציית ההתפלגות המצטברת הנורמלית. אם  $d = 0.20$ , אז  $AUC \approx 0.556$ : הבדל קבוצתי ממשי בעל כוח הבחנה אישי חלש. מובהקות במגה־אנליזה אינה הסבר לאדם.

מדגמים גדולים יכולים לגלות את מבזר קטן שמחקר קטן מפספס. זו התקדמות, אך השפה צריכה להצטמצם עם גודל ההשפעה. המגה־אנליזה של Norman תומכת בשינוי ממוצע קטן המתיישב עם השערת הפרעת DMN (2023, PMID 36100657); היא אינה מראה שלכל אדם עם ADHD יש "חדירת DMN".

## 218 אי־התכנסות מרחבית במצב מנוחה

ספרות המנוחה מדווחת על הבדלים ברשת ברירת המחדל, בקרה, קשב, בולטות, סטריאטום, תלמוס, מוחון ומערכות סנסו־מוטוריות. אך מטא־אנליזה מתוכננת מראש מצאה התכנסות מרחבית מוגבלת בין מחקרים (Cortese et al. 2021, PMID 32946973). הדבר מתנגד לסיפור של נגע קישוריות אחד יציב.

אי־התכנסות יכולה לנבוע ממדגמים קטנים, אטלסים שונים, בחירת זרע, עיבוד מקדים, תרופות, גיל, תנועה, תחלואה, סורק והטרוגניות אמיתית. היא יכולה גם לומר שההשפעה חלשה או פחות קבועה משחשבו. אין להזעיק "הטרוגניות" רק כדי להגן על תוצאה מועדפת.

שתי התוצאות צריכות להופיע יחד: סטנדרטיזציה ומדגם גדול מגלים הבדל מבזר קטן; סינתזה מרחבית אינה מייצרת מוקד יחיד. המסקנה אינה "אין דבר" ואינה "סמן", אלא אות קטן ותלוי שיטה.

## 219 ממצאי משימה יכולים להיות שונים ממנוחה

מנוחה איננה קו בסיס ניטרלי. אנשים שונים בתוכן מחשבה, עוררות, עייפות, מצב עיניים, ניסיון קרוב ותנועה. משימה מגבילה חלק מן התהליכים ומוסיפה ביצוע, שגיאה, תגמול ואסטרטגיה. ההתפלגות מותנית בהקשר:

$$P(X | D) = \sum_c P(X | D, C = c)P(C = c | D),$$

כאשר  $X$  הוא מדד עצבי,  $D$  קבוצה אבחונית ו־ $C$  הקשר. השפעה שולית יכולה להיעלם או להתהפך כאשר ההקשר משתנה; ממוצע יכול להסתיר השפעות מותנות מוגדלות.

ממצאים של דיכוי DMN חלש במשימות עניין נמוך מתקיימים לצד דיכוי שמור או הבדל קטן יותר תחת תמריץ או תרופה. משימה טבעית יכולה לגלות הבדל שאינו קיים במנוחה. הסתירה מבחינה בין מודלים: מודל נגע קבוע מנבא עקביות; מודל תיאום תלוי הקשר מנבא אינטראקציה. אך אין להתאים אינטראקציה בדיעבד לכל כישלון.

תנועות קטנות ויצירות שינוי מובנה בסדרת fMRI ויכולות לייצר קישוריות תלויה במרחק (Power et al. 2012, PMID 22019881). במחקר ADHD הקושי גדול במיוחד משום שתנועה קשורה לגיל, פעלתנות, תרופה, אינוחות ומעורבות.

גרסיה של פרמטרי תנועה אינה תמיד מספיקה. מחיקת פריימים, סיגנל גלובלי, ניקוי ICA וסך מינימום נתונים משנים תוצאות. מצד שני, סילוק אגרסיבי בוחר תת־קבוצה של אנשים עם ADHD שיכולים לשכב ללא תנועה. תנועה היא גם ארטיפקט וגם התנהגות סמוכה לפנוטיפ; ההפרדה לעולם אינה מושלמת.

כל טענת רשת צריכה לדווח תזוזה פריימית, הבדלי קבוצה, נתונים שנותרו, כללי צמזר וניתוחי רגישות. קישוריות דינמית פגיעה במיוחד מפני שמעבר תנועה קצר יכול להיראות כמעבר מצב.

## 221 **היסטוריית תרופה, תקופת הפסקה ומערפלים וסקולריים**

“ללא תרופה בסריקה” יכול להיות אדם שמעולם לא טופל, מי שהפסיק חודשים או מי שדילג באותו בוקר. חשיפה כרונית קודמת יכולה לשנות פיזיולוגיה או לבחור מגיבים; הפסקה קצרה יכולה להשאיר השפעה או ליצור נסיגה, שינוי שינה וציפייה.

fMRI פרמקולוגי מודד BOLD, התלוי בצימוד עצבי־וסקולרי ולא בירי ישיר. תרופה יכולה לשנות דופק, לחץ דם, נשימה, טונוס כלי דם ותנועה. תכנון הצלבה אקוטי משפר בקרה בתוך אדם אך אינו מוכיח ארגון־מחדש כרוני; מעקב תצפיתי מוסיף ערבול של התוויה והיענות.

לכן “נרמול” חייב להיקשר למדד, מטלה, מיון, גיל ומשך. תועלת יכולה להופיע עם תנועה לעבר ממוצע ביקורת, התרחקות מפצה או בלי שינוי קבוע.

## 222 **גיל, מין/מגדר, תחלואה נלווית ואיתור**

המוח המתפתח משנה את נקודת הבסיס שלו. היפרדות DMN, אינטגרציה בקרה, לולאות קורטיקו־סטריאטליות, מיאליניזציה וקטכולאמינים אינם קבועים. ממצא בילדים יכול להיות גדול, קטן או הפוך מממצא במבוגרים מפני שגם הקבוצה וגם הביקורת מתפתחות. ממוצע על פני גיל עלול להיות חסר משמעות. נערות ונשים יוצגו בחסר, במיוחד בהדמיה. מסלולי הפניה בוחרים פעלתנות חיצונית; הסוואה, תסמינים מופנמים, שינויים הורמונליים ואבחון מאוחר מעצבים את המדגם. רוב המחקרים חסרי עוצמה לאינטראקציה מין־אבחנה, ולכן העדר ממצא אינו שוויון מוכח.

חרדה, דיכאון, אוטיזם, לקות למידה, שינה, טראומה, טיקים ושימוש בחומרים משפיעים על אותן מטלות ורשתות. הדרתם משפרת אחידות אך מפחיתה ייצוג קליני; הכללתם בלי מידול מערפלת. יש להבדיל בין מחקר מנגנון במדגם נבחר לבין הכללה למרפאה.

## 223 **מדדי שונות אינם ניתנים להחלפה**

“שונות” יכולה לציין סטיית תקן בזמן תגובה, מקדם השתנות, זנב אקס־גאוסיאני, דמיון ייצוגים בין ניסויים, שונות BOLD, שונות בקישוריות, תפוסת מצב, זמן שהייה, אנטרופיית מעבר, שונות הספק EEG, שיפוע א־מחזורי או אנטרופיה רב־קנית. כל אחד הוא עצם מתמטי אחר.

$$CV = \frac{\sigma}{\mu}$$

אינו שקול לפרמטר הזנב  $\tau$ , ושניהם אינם זמן שהייה. שונות גדולה בזמן תגובה אינה מחייבת שונות BOLD גדולה. מערכת יכולה לשהות זמן קצר במצב אחד אך להציג רפרטואר כולל מצומצם. קישוריות חזותית חזקה יכולה להתקיים לצד ייצוג בקרה בלתי יציב.

מחקרי מצב דינמי מדווחים בחלק מן הדגימות על תפוסה שונה או זמן שהייה קצר במצב מיטבי (Cai et al. 2018, PMID 29486868; Shappell et al. 2021, PMID 33454408; Cai et al. 2021, PMID 33589738). התוצאה תלויה באטלס, בחלון או במודל חבוי, במספר המצבים ובתנועה. עבודה מ־2025 מצאה אי־יציבות ייצוג בקרה ברמת ניסוי בפרדיגמה מסוימת (PMID 40057478); אין זו תורה אוניברסלית של מרחב מצבים.

מחקרי הדמיה קטנים שילבו בעבר עוצמה נמוכה עם בחירות רבות. תוצאות חיוביות היו ניתנות לפרסום יותר; שם אזור נבחר לעיתים לאחר הופעת אשכול; אותו מערך נתונים תמך בניגודים רבים. קונסורציומים ורישום מראש משפרים את המצב אך אינם מוחקים אותו.

היסק הפוך מעררב בין (תהליך | הפעלה)  $P$  לבין (הפעלה | תהליך)  $P$ . לפי בייס,

$$P(P | A) = \frac{P(A | P)P(P)}{P(A)}.$$

אם האינסולה הקדמית מופעלת בתהליכים רבים, הפעלתה אינה מזהה "מעבר בולטות" ייחודי. שינוי בסטריאטום אינו אוטומטית "דופמין"; שינוי בפרקונאוס אינו הוכחה לנדידת מחשבות.

במחקר דינמי, תחום סינון, פרצלציה, סינגל גלובלי, מספר מצב, מדד מרחק, רזולוציה ואתחול אשכולות יכולים לשנות תוצאה. מחקר חזק מציג ניתוחי רגישות או מולטיוורס, אימות מחוץ למדגם וקשר התנהגותי מתכנס.

## 225 מה המודל העמוק יותר יכול לטעון – ומה אינו יכול

הראיות מאפשרות תיאור עמוק יותר מ"מערכת קשב חלשה תמיד": לפחות בחלק מן האנשים והפרדיגמות, ADHD כוללת תיאום, יציבות ורגישות להקשר שונים בין מערכות התומכות בקוגניציה פנימית, בקרה, קשב, בולטות, תגמול, זמן ופעולה. ביצוע משתנה עם תמריץ, עוררות, התפתחות, שינה וטיפול. מדדים דינמיים חשובים מפני שהם מתקרבים לאי־עקביות רגעית.

הראיות אינן מבססות פנוטיפ דינמי אחד לכל ADHD. הן אינן מראות שרשת הבולטות היא מפסק שבור, ש־DMN היא פולש, שלמיקוד יתר חתימה עצבית ידועה או שאי־נורמליות גבוהה גורמת ללכידה. אין לאבחן ממצבי רשת. מעטפת הקיימות של מצב המשימה היא סינתזה ומסגרת להשערות, לא עצם אנטומי שנתגלה.

## ספר הסתירות

| תחום                              | השלכת הרצאה                              | תנאי גבול                                | אות מתנגד או אפס                                                                     | אות תומך                                 | תחום                          |
|-----------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|
| הבדל קבוצתי קטן בלבד              | סטנדרטיזציה מגלה אות מפוזר בלי נגע       | מטלה, כיוון, גיל ומוטיבציה               | מטא־אנליזה במנוחה אינה מוצאת התכנסות מרחבית תמריץ או תרופה מבטלים; לעיתים דיוכי שמור | מדגמים גדולים מוצאים מתאם שלילי חלש יותר | הפרעת DMN                     |
| לא לתאר DMN ככביה                 | מטלה, כיוון, גיל ומוטיבציה               | מטלה, כיוון, גיל ומוטיבציה               | מטלה, כיוון, גיל ומוטיבציה                                                           | מטלה, כיוון, גיל ומוטיבציה               | דיוכי DMN                     |
| להגדיר כמות בכל פעם               | מדד ומערכת אינם שקולים                   | מדד ומערכת אינם שקולים                   | מדד ומערכת אינם שקולים                                                               | מדד ומערכת אינם שקולים                   | שונות עצבית                   |
| ראיה מתפתחת אין "מפסק ראשי"       | ישרות מבטיחה אך שיטתית הבוררות מבוזרת    | ישרות מבטיחה אך שיטתית הבוררות מבוזרת    | ישרות מבטיחה אך שיטתית הבוררות מבוזרת                                                | ישרות מבטיחה אך שיטתית הבוררות מבוזרת    | מצבים דינמיים מעבר בולטות     |
| לציין שלב ומטלה                   | פנוטיפ תגמול הטרוגני                     | פנוטיפ תגמול הטרוגני                     | פנוטיפ תגמול הטרוגני                                                                 | פנוטיפ תגמול הטרוגני                     | ציפיית תגמול                  |
| לאסור ניסוח כללי                  | נרמול ספציפי לתוצאה                      | נרמול ספציפי לתוצאה                      | נרמול ספציפי לתוצאה                                                                  | נרמול ספציפי לתוצאה                      | נרמול תרופתי                  |
| לסמן אופק                         | משך חשיפה                                | משך חשיפה                                | משך חשיפה                                                                            | משך חשיפה                                | תרופה אקוטית/כרונית           |
| לא למזג אי־מצא אינו שוויון        | בסיס התפתחותי פער ייצוג                  | בסיס התפתחותי פער ייצוג                  | בסיס התפתחותי פער ייצוג                                                              | בסיס התפתחותי פער ייצוג                  | גיל מין/מגדר                  |
| ניתוחי רגישות                     | ארטיפקט והתנהגות יחד                     | ארטיפקט והתנהגות יחד                     | ארטיפקט והתנהגות יחד                                                                 | ארטיפקט והתנהגות יחד                     | תנועה                         |
| מודל תלוי הקשר לא להשתמש לאבחון   | מנוחה אינה בקרה גיל, שיטה ורכיב א־מחזורי | מנוחה אינה בקרה גיל, שיטה ורכיב א־מחזורי | מנוחה אינה בקרה גיל, שיטה ורכיב א־מחזורי                                             | מנוחה אינה בקרה גיל, שיטה ורכיב א־מחזורי | מנוחה/משימה יחס תטא/בטא       |
| לדווח שכבה                        | יעילות אינה מספר אחד                     | יעילות אינה מספר אחד                     | יעילות אינה מספר אחד                                                                 | יעילות אינה מספר אחד                     | יעילות ממריצים                |
| ניטור ואי־ודאות                   | סוף ואופק שונים                          | סוף ואופק שונים                          | סוף ואופק שונים                                                                      | סוף ואופק שונים                          | בטיחות לבבית                  |
| בלי הפחדה או ביטול לנטר, לא לאסור | נדיר ותלוי סוג שונות אישית               | נדיר ותלוי סוג שונות אישית               | נדיר ותלוי סוג שונות אישית                                                           | נדיר ותלוי סוג שונות אישית               | פסיכוחה טיקים                 |
| להפריד                            | דרך, מינון, פיקוח והתווייה               | דרך, מינון, פיקוח והתווייה               | דרך, מינון, פיקוח והתווייה                                                           | דרך, מינון, פיקוח והתווייה               | שימוש בחומרים                 |
| להדגיש תפקוד ופיצוי שנוי במחלוקת  | מדווח ומשווה מעורבות מטרה אינה תיווך     | מדווח ומשווה מעורבות מטרה אינה תיווך     | מדווח ומשווה מעורבות מטרה אינה תיווך                                                 | מדווח ומשווה מעורבות מטרה אינה תיווך     | פסיכותרפיה ותסמינים נירופידבק |
| תלוי תוצאה וזמן אין דיכטומיה      | האקראיות הסתיימה שניהם פועלים            | האקראיות הסתיימה שניהם פועלים            | האקראיות הסתיימה שניהם פועלים                                                        | האקראיות הסתיימה שניהם פועלים            | טיפול משולב גנטיקה וסביבה     |
| לשמור אנושיות, לסייג סיבה         | תועלת אינה מקור                          | תועלת אינה מקור                          | תועלת אינה מקור                                                                      | תועלת אינה מקור                          | התקשרות                       |

| תחום               | אות תומך          | אות מתנגד או אפס                             | תנאי גבול                      | השלכת הרצאה        |
|--------------------|-------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| רמז, לא הוכחה      | פנוטיפ ראשוני     | אין הגדרה אחידה או חתימה עצבית               | אין הגדרה אחידה או חתימה עצבית | מחנך לראיה המבוססת |
| מחנך לראיה המבוססת | השערה מתמטית חדשה | אין מחקר ADHD ישיר של רזולבנט/פסאודו-רזולבנט | מחנך לראיה המבוססת             | מחנך לראיה המבוססת |

## פרוטוקול לטיפול בסתירה

כאשר שני מחקרים נראים סותרים, נשווה

$$\mathbf{q} = (N, A, S, C, M, T, X, P, R),$$

כאשר  $N$  גודל מדגם,  $A$  גיל,  $S$  הרכב מין/מגדר,  $C$  תחלואה ואיתור,  $M$  מצב והיסטוריית תרופה,  $T$  משימה או מנוחה,  $X$  מודל מדידה,  $P$  צינור עיבוד ו- $R$  תוצאה/מדיווח. רק לאחר מכן מסווגים: סתירה ישירה; הבדל בתנאי גבול; אי-שקילות מדידה; הבדל בדיוק; תלות אנליטית; הטרוגניות משוחררת; או שאלה לא פתורה.

אסור להגן על תוצאה חיובית מועדפת באמצעות הטרוגניות בדיעבד. אסור לקרוא לממצא אפס "הוכחת העדר" כאשר רווח הסמך כולל השפעה חשובה. ואסור למזג כיוונים מנוגדים תחת המילה "דיסרגולציה" בלי לנבא כיוון מראש.

## ספר ההפרכה של סיפור הטיפול הדינמי

הסינתזה של Flow Hijacked תצטרך לסגת אם מחקרים רשומים מראש ימצאו שוב ושוב: מהימנות תוך-אישית חלשה למדדי מעבר וזמן שהייה; העדר ניבוי אקולוגי מעבר לשינה ולביצוע בסיס; שיפור תרופתי בלי שינוי משוחרר באף מדד יציבות או מעבר; דיווח תפקודי ללא שינוי בהשלמה נצפית; אי-יכולת להבדיל בין יציאה לא רצויה לחקירה מסתגלת; כישלון מודלים אישיים להכליל בין פגישות; או אפס ערך ניבוי נוסף למעטפת הקיימות מעבר לקושי, תגמול וביצוע קודם.

כישלון כזה לא יבטל את התועלת הקלינית של תרופה, פסיכותרפיה או התאמה. הוא יבטל או יצמצם את ההסבר הדינמי. זהו אותו תקן שההרצאה דורשת מסמכויות חיצוניות.

## נקודת הנחיתה הראייתית 226

- ממצא מבוסס:** ADHD היא הפרעה התפתחותית הטרוגנית בעלת נטייה תורשתית חזקה, פגיעה תלוית הקשר, טיפולים יעילים וללא סמן אבחוני יחיד.
- פרשנות נתמכת:** תיאום ויציבות בזמן בין מערכות מוחיות משתנים ב-ADHD בחלק מן המשימות והדגימות.
- סינתזה אפשרית:** קושי להרכיב, לייצב ולשחרר תצורה תומכת-משימה יכול לאחד התחלה, מעידה, שונות, תלות בתגמול וחלק ממיקוד היתר טוב יותר ממודל קיבולת בלבד.
- השערת Flow Hijacked:** תרופה עשויה לשנות הגבר ויציבות מיידית; פסיכותרפיה עשויה לשנות מדיניות נלמדת; טיפול סביבתי עשוי לשנות תנאי גבול; טיפול משולב עשוי לפתוח מסדרון למידה.
- שאלה פתוחה:** אילו מדדים אישיים מנבאים יציאה בלתי רצויה, שחרור מסתגל, כניסה מחדש, תפקוד ותגובה לטיפול ברמת מהימנות קלינית?

המודל העמוק ראוי רק אם הוא מנבא מתי התצורה תיכשל, איזו התערבות תשנה את הכשל ואיזה ממצא יחייב נסיגה.

## מה שורד את חדר הסתירות

סינתזה חזקה צריכה להצטמצם כאשר היא פוגשת ראיות נגד. חוסר התכנסות מרחבית בין מחקרי דימות מחליש טענה על אזור פגום יחיד. אפקטים קטנים והתפלגויות חופפות מחלישים ניבוי אישי. תנועה וארטיפקטים פיזיולוגיים מאיימים על תוצאות במנוחה. היסטוריית תרופות, תחלואה נלווית, גיל, מין, גיוס, תכנון מטלה, עיבוד מוקדם וגמישות אנליטית יכולים לשנות גם כיוון וגם גודל.

המגבלות אינן אומרות שאין ידע. הן משנות את הרמה שבה אפשר להגן על מסקנה. הפרעת קשב קשורה באופן אמין לפגיעה ולשונות קוגניטיבית הטרוגנית; לכמה טיפולים יש יעילות קלינית קצרת טווח המשתחררת; והבדלים עצביים והתפתחותיים מבוזרים מופיעים ברמת הקבוצה. מה שעדיין לא הוכרע הוא קיומו של מנגנון אחד המסביר את כל המצגים או חתימת רשת אחת המאבחנת אדם.

חשבון התיאום שורד רק כפרשנות מוגבלת: תזמון, יציבות וגיוס תלוי הקשר מספקים שאלות מועילות המאחדות כמה ספרויות, אך שום פרמטר דינמי יחיד עדיין לא הוכח כליקוי הליבה. מודל יציב צריך לגבור על מדדי תסמין

וביצוע פשוטים, להכליל בין אתרים, לשרוד בקלות תנועה ועיבוד ולנבא תוצרים אקולוגיים בעלי משמעות. לכן ספר הסתירות הוא חלק מן התיאוריה, לא נספח שנועד להגן עליה.

### **המודל רוכש אמינות רק אם הוא שורד את החלופות החזקות**

מחקר הדימות של ADHD מתמודד שוב ושוב עם מדגמים קטנים, חופש אנליטי, הגדרות משימה לא עקביות, תנועת ראש, היסטוריות תרופות שונות ותחלואה נלווית. מאגר רב-אתרי מגדיל עוצמה אך מוסיף שונות בין סורקים ופרוטוקולים. מטא-אנליזה יכולה לגלות אפקט ממוצע קטן ובאותה עת להסתיר תתי-קבוצות מנוגדות או הטיית פרסום. שפת רשתות מתוחכמת אינה פותרת את הבעיות.

תנועה חשובה במיוחד מפני שקבוצות עשויות לנוע במידה שונה, ותנועה יוצרת דפוסים שיטתיים בקישוריות. תיקון תקיף מדי יכול להסיר אות עצבי או לבחור מדגם פחות מייצג. יש לדווח על הוצאה, צנזור, תנועה שיורית, הבדל קבוצתי לאחר תיקון ורגישות בין צינורות עיבוד. ממצא השורד רק בחירה אחת אינו יכול לשאת הסבר מנגנוני.

היסטוריית תרופות יוצרת עמימות נוספת. הפסקה בהווה מפחיתה פעולה חריפה אך אינה מוחקת חשיפה ארוכה, ברירה לטיפול או הבדל קליני שהוביל אליו. מדגם שלא קיבל תרופה מפחית ערבוב אחד אך לרוב צעיר או בררני. שני סוגי המחקר תורמים; אף אחד אינו פתרון אוניברסלי.

הטרוגניות אבחנית אינה מטרד סטטיסטי. אנשים העומדים בקריטריונים יכולים להיבדל בפרופיל תסמינים, ביצוע קוגניטיבי, שינה, ויסות רגשי, מאפייני אוטיזם, לקות למידה, שימוש בחומרים ומסלול התפתחותי. ממוצע קבוצתי עשוי לא לתאר אף אדם טיפוסי. חלוקת תתי-סוגים לאחר צפייה באותם נתונים מועדת להתאמת יתר; ביוטיפ מוצע זקוק לרישום מראש, יציבות ותיקוף חיצוני.

יש לנסח חלופות במפורש. אי-יציבות רשתית לכאורה יכולה להיות תנודת עוררות, שינוי אסטרטגיה, ניתוק מן המשימה, שונות וסקולריות או אי-ודאות מסווג. התכנסות תחת תגמול יכולה לשקף ביצוע טוב יותר ולא תיקון של מערכת ערך. יותר הפעלה יכולה להיות פיצוי או חוסר יעילות; פחות הפעלה יכולה להיות אי-גיוס או יעילות גבוהה. הכיוון אינו המנגנון.

מעטפת הקיימות חייבת להתחרות במודלים פשוטים. ייתכן שציון תסמינים ושונות בזמן תגובה מנבאים תפקוד באותה מידה. ייתכן שכניסה ושהייה הן תיאורים התנהגותיים שימושיים שאינם דורשים מעטפת חבויה. ייתכן שאי-נורמליות אינה מוסיפה חיזוי מעבר לרגישות רגילה להפרעה. האפשרויות הללו מגדירות את המבחנים שהמסגרת חייבת לעבור.

יומן הסתירות הוא אפוא חלק מן המודל ולא נספח. לכל מסקנה מועדפת יש לשמור מחקרי אפס, כיוונים הפוכים, הבדלי גיל, ביקורת שיטתית ותוצאות שאינן מכליליות. מקוריות ההרצאה נובעת מארגון אי-הוודאות לשאלות טובות יותר, לא מן הטענה שמטפורה חדשה פתרה את ADHD.

### **המבחן האמין המינימלי לסיפור הדינמי**

מבחן שימושי יעקוב אחר משתתפים שוב ושוב במשימות בעלות תגמול נמוך וגבוה, תחת הפרעות מבוקרות, שונות בשינה ותנאי טיפול. הוא ירשום מראש חביון כניסה, שהייה, יציאה לא רצויה, שחרור מסתגל והתאוששות, ואז ישווה את TSVE למודלים התנהגותיים ולמודלי קישוריות סטטית פשוטים יותר במפגשים שלא שימשו לאמידה.

הצלחה תחייב פרמטרים מהימנים, חיזוי מעבר לתסמינים ולשונות בזמן תגובה, רגישות להקשר ששונה ניסויית ושחזור בעוקבה בלתי תלויה. כישלון להתעלות על מודלים פשוטים יותר יפעל נגד הצורך במנגנון מרחב-מצבים נוסף. טענה ישירה לאי-נורמליות תחייב אופרטורים נאמדים ותגובות להפרעה, לא תנודתיות התנהגותית לבדה. תקן זה שומר על הסינתזה שאפתנית וברת-תיקון. הוא מציע מדידות היכולות לחשוף ארכיטקטורה עמוקה יותר של ויסות קוגניטיבי, ובו בזמן משמר את האפשרות שהסבר פשוט יותר ינצח.

### **סתירה משנה את המשפט**

תוצאת אפס, כיוון הפוך, הבדל התפתחותי או חיזוי חלש מחוץ למדגם אינם קישוט לשקופית מגבלות. הם קובעים אם הטענה נשארת ראויה מבוססת, נעשית פרשנות מותנית או עוברת לשכבת ההשערה. סינתזה אמינה נעשית מדויקת יותר כאשר הנתונים מתנגדים לה.

# הסינתזה של Flow Hijacked: מעטפת הקיימות של מצב המשימה

מעטפת הקיימות של מצב המשימה מאחדת כניסה, שהייה, הפרעה, התאוששות ושחרור למסגרת הניתנת לבדיקה ולהפרכה.

חלק זה מציע ארכיטקטורה מתמטית לתכנית מחקר. הוא שואל מה נדרש מן המוח, הגוף והסביבה כדי להיכנס לתצורה התומכת במשימה, להחזיק בה, לצאת ממנה כאשר היציאה מוצדקת, ולבנות אותה מחדש לאחר הפרעה. אין כאן הגדרה חלופית להפרעת קשב ופעלתנות יתר (attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD), אין כלי אבחוני, ואין טענה שמשוואה אחת יכולה למצות מצב התפתחותי הטרונגי. תפקידה של המתמטיקה הוא להכריח את ההסבר להיות מדיד: להגדיר אובייקטים, להפריד מנגנונים, לנסח תחזיות, ולציין מראש באילו תוצאות יהיה עלינו לוותר על המודל. חמש קטגוריות ראייתיות נשמרות לכל אורך החלק:

- **ראיות מבוססות** – ממצאים הנשענים על הצטברות מחקרים קליניים או מדעיים, בניסוח המוגבל למה שהמערכים שנבדקו מסוגלים להראות.
- **פרשנות נתמכת** – חיבור סביר בין ממצאים מבוססים, שאינו בעצמו אובייקט ביולוגי שנמדד ישירות.
- **סינתזה מתקבלת על הדעת** – גשר מנגנוני שרכיביו נתמכים, אך המבנה השלם טרם הודגם.
- **השערה של Flow Hijacked** – הצעה מקורית ובת-הפרכה.
- **שאלה פתוחה** – חלופה שהספרות הנוכחית אינה מכריעה בה.

מעטפת הקיימות של מצב המשימה (TSVE; Task-State Viability Envelope), עקרון שתי היציאות, חתימות ההתערבות וההצעה בדבר הגברה לא-נורמלית שייכים לשלוש הקטגוריות האחרונות. אסור להפוך אותם, באמצעות עיצוב או ניסוח סמכותי, ל"עובדות על מוח ADHD".

ADHD היא הפרעה התפתחותית מאובחנת קלינית ובעלת הטרונגיות רבה. בחלק מן המדגמים נמצאו הבדלים בהיפרדות בין רשתות, בקישוריות תפקודית דינמית, בתפוסת מצבים חבויים, בזמן שהייה, במבנה המעברים, בשונות התנהגותית וביציבות הייצוג של כללי משימה בין ניסיונות. מדדים אלה אינם שקולים זה לזה. הכיוון והגודל שלהם עשויים להשתנות עם גיל, משימה, תגמול, תרופה, תנועה, פיזיולוגיה ושיטת ניתוח. עבודותיהם של Gao ו-Shappell, Cai, הופכות את שאלת הדינמיקה לרלוונטית; הן אינן מוכיחות שלכל אדם עם ADHD יש אותו נופך מושכים (Cai et al., 2021, PMID 33454408; Shappell et al., 2021, PMID 33589738; Gao et al., 2025, PMID 40057478).

תיאור עמוק יותר מ"מעט מדי קשב" הוא קושי בוויסות ההקצאה, הייצוב והמעבר של הקוגניציה בין תצורות מבוצרות. זהו תיאור בין-מחקרי; אין הוא פתולוגיה יחידה.

מה שקובע את סיכויי הביצוע אינו המרחק מנקודה מוחית אידיאלית אחת, אלא היכולת להגיע לאחת מתוך כמה תצורות המספיקות למשימה, לשהות בה ולצאת ממנה באופן תלוי-הקשר. קבוצת התצורות הזאת היא מעטפת הקיימות של מצב המשימה.

המונח "מצב" משמש כאן בשתי משמעויות שיש להפריד. לעתים הוא וקטור רציף של משתנים עצביים, קוגניטיביים וגופניים חבויים. לעתים הוא קטגוריה בדידה שהוסק לה קיום באמצעות מודל מרקובי חבוי. מצב שנגזר מ-fMRI אינו נעשה בשל כך "מושך" במובן של תורת המערכות הדינמיות. בכל שימוש יצוין האובייקט המדויק.

## 228 חזרה למשימה הפשוטה: היכולת קיימת, האמינות משתנה

ניקח פעולה יומיומית: לפתוח מסמך, למצוא פסקה, לערוך אותה ולשלוח לפני מועד נתון. האדם יודע לבצע כל שלב. ביום אחד הרצף נפתח כמעט מעצמו. ביום אחר נדרשת שעה כדי להתחיל. בפעם שלישית התראה קטנה מוציאה את המערכת מן המשימה, והחזרה מחייבת שחזור ממושך של ההקשר. ובפעם אחרת, בעיה מעניינת במיוחד מחזיקה את האדם גם לאחר שהמעבר לפעולה אחרת היה נכון יותר.

מודל של קיבולת יחידה מתקשה לייצג את הרצף הזה. אם  $C$  היא "כמות קשב", והכישלון הוא פונקציה מונוטונית של  $C$  נמוך, ביצוע מצוין בתנאי עניין גבוה נעשה חריג שיש להסבירו בדיעבד. הוספת מספר יחיד בשם "מוטיבציה" אינה פותרת את הבעיה: היא עדיין ממזגת כניסה, ייצוב, עמידות להפרעה, זיהוי מעידה, התאוששות ושחרור מסתגל.

ההבחנה המתמטית הראשונית היא בין יכולת, בת-השגה, שהייה ויציאה סלקטיבית. אדם יכול להחזיק את הכישורים הדרושים אך להתקשות להרכיב בזמן את המצב שבו הכישורים זמינים. מצב יכול להיות בר-השגה

אך רק במחיר זמן שאינו מעשי. אפשר להגיע אליו אך לא להחזיק בו. אפשר להחזיק בו היטב אך לא לשחררו כשהמטרה השתנתה.

נסמן ב- $Y_T(t)$  את תהליך הביצוע במשימה  $T$ . הוא עשוי לכלול דיוק, התפלגות זמני תגובה, השמטות, שמירה על כלל, כמות עבודה או מדד תפקודי משולב. במקום להסביר את  $Y_T$  באמצעות תכונה קבועה בלבד, נבקש את החוק המותנה

$$(17.1) \quad \mathbb{P}(Y_T(t : t + \Delta) \in \mathcal{A}_T \mid \mathcal{F}_t, T, c_t),$$

כאשר  $\mathcal{A}_T$  היא קבוצת מסלולי ביצוע קבילים,  $\mathcal{F}_t$  הוא המידע עד זמן  $t$ ,  $c_t$  הוא ההקשר, ו- $\Delta$  הוא אופק עתידי. הסתברות זו עשויה להשתנות במהירות אף שהידע והיכולת הכללית לא השתנו.

תכונות יציבות אינן נעלמות מן המודל. הן עוברות ממעמד של "המסלול עצמו" למעמד של פרמטרים המגבילים מסלולים אפשריים. גם האבחנה הקלינית נשארת במקומה: כשל מעבר רגעי אינו ADHD. אבחנה דורשת מהלך התפתחותי, פגיעה תפקודית והבחנה מגורמים חלופיים.

גבול הראיות

**משפט ליבה** — האובייקט המרכזי אינו כמות הקשב, אלא ההסתברות שהמערכת כולה תיכנס לאחת מכמה תצורות התומכות במשימה, תישאר בה די זמן כדי להשיג את המטרה, ותשחרר אותה כאשר השחרור נעשה מסתגל.

## 229 מילון הסימנים: משימה, הקשר, מצב, מדיניות פעולה ותוצאה

נבנה מערכת סטוכסטית הנצפית באופן חלקי. היא כללית בכוונה, כדי שלא לזהות "מצב מוחי" עם מודל דימוי יחיד.

| סימן                   | משמעות                   | מימוש אפשרי                                                    |
|------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------|
| $T \in \mathcal{T}$    | משימה או משפחת משימות    | קשב מתמשך, כתיבה, זיכרון עבודה, נהיגה                          |
| $x_t \in \mathbb{R}^n$ | מצב חבוי מהיר            | אמפליטודות רשתיות, אינטראקציות מכוונות, מופע תנודתי, ייצוג כלל |
| $c_t \in \mathcal{C}$  | הקשר נצפה                | הוראות, הפרעות, תגמול, לחץ זמן, קושי                           |
| $m_t \in \mathcal{M}$  | מצב חשיפה תרופתית        | ריכוז או משתנה פרמקודינמי; חשיפה חריפה לעומת כרונית            |
| $a_t \in \mathcal{A}$  | עוררות ומצב גופני        | אישון, אוטונומיה, עייפות, סמן שינה מקומית                      |
| $r_t \in \mathcal{R}$  | מצב ערך ותגמול           | ערך צפוי, דיחוי, אי-ודאות, עניין פנימי                         |
| $h_t \in \mathcal{H}$  | מצב שינה וצירקדיות       | חוב שינה, מופע, שעה, אי-התאמה לכרונטיפ                         |
| $\theta_d(t)$          | פרמטרים התפתחותיים אטיים | הבשלה, הסתגלות מצטברת, אילוצים התפתחותיים                      |
| $\phi_t$               | פרמטרים של מדיניות נלמדת | הרגלים, כללים מטא-קוגניטיביים, אסטרטגיות טיפוליות              |
| $u_t$                  | קלט בקרה פנימי או מסופק  | תזכורת עצמית, טיימר, פירוק משימה, איתות סביבתי                 |
| $p_t$                  | קלט הפרעה                | התראה, מחשבה פנימית, אות רגשי, חידוש, תגמול מתחרה              |
| $o_t$                  | תצפית נמדדת              | EEG/MEG, fMRI, התנהגות, עיניים, פיזיולוגיה, דיווח              |
| $Y_T(t : t + \Delta)$  | מסלול תוצאה              | דיוק, השמטות, התקדמות, השלמת יעד                               |

$x_t$  אינו "הקונקטום". הוא יכול להכיל קואורדינטות עצביות, אך גם משתני זיכרון קצרים כמו הדיוק של ייצוג הכלל. ההצדקה לבחירת מצב היא קירוב מרקובי:

$$(17.2) \quad \mathbb{P}(x_{t+dt} \mid x_{0:t}, u_{0:t}, c_{0:t}) = \mathbb{P}(x_{t+dt} \mid x_t, u_t, c_t),$$

ולא מילוליות אנטומית. אם ההנחה נכשלת, יש להרחיב את המצב או להשתמש במודל בעל זיכרון, בהטמעת השהיה או במודל חצי-מרקובי.

מיפוי התצפית הוא

$$(17.3) \quad o_t = H(x_t, c_t) + \nu_t, \quad \nu_t \sim \mathcal{P}_\nu,$$

ומיפוי התוצאה הוא

$$(17.4) \quad Y_T(t : t + \Delta) = \mathcal{G}_T(x_{t:t+\Delta}, c_{t:t+\Delta}, \zeta_{t:t+\Delta}),$$

כאשר  $H$  ממפה מצב חבוי למדידה,  $\nu_t$  הוא רעש מדידה,  $\mathcal{G}_T$  ממפה מסלול לתוצאת משימה, ו- $\zeta_t$  הוא רעש תוצאה נוסף. רעש מדידה, רעש תהליך ושונות אמיתית בתוך האדם אינם אותו דבר.

מדיניות הפעולה נכתבת

$$(17.5) \quad u_t = \pi_{\phi_t}(\hat{x}_t, c_t, T),$$

כאשר  $\hat{x}_t$  הוא אומדן המצב הזמין לאדם או למודל. "כשאני מבחין שיצאתי מן המסמך, אני סוגר חלונות אחרים וקורא את שני המשפטים האחרונים" היא מדיניות פעולה. גם הוצאת הטלפון מן החדר היא מדיניות סביבתית. שינוי מדיניות יכול לשנות מסלול בלי למחוק את הנטייה ההתפתחותית שבגללה המדיניות נחוצה.

## 230 משוואת המצב הלא-לינארית והסטוכסטית

הדינמיקה המהירה מיוצגת, לעת עתה, באמצעות משוואה דיפרנציאלית סטוכסטית מבוקרת:

$$(17.6) \quad dx_t = f_T(x_t, c_t, \theta_d, m_t, a_t, r_t, h_t) dt + B_T(x_t, c_t) u_t dt + E_T(x_t, c_t) p_t dt + \Sigma_T(x_t, c_t) dW_t.$$

$f_T$  הוא הסחף הפנימי;  $B_T$  ממפה קלט בקרה;  $E_T$  ממפה הפרעות;  $W_t$  הוא תהליך וינר רב-ממדי; ו- $Q_T = \Sigma_T \Sigma_T^T$  היא שונות-משותפת של רעש התהליך. האינדקס  $T$  מאפשר לשדה הווקטורי ולמיפוי הקלט להשתנות בין משימות.

זו **סינתזה של Flow Hijacked**, לא מודל שכבר הותאם לנתוני ADHD. יתרונה הוא בהפרדה: התערבות יכולה לשנות את הסחף  $f_T$ , את ההגבר של  $B_T$ , את רגישות ההפרעה דרך  $E_T$ , את הרעש  $Q_T$ , או את מדיניות הפעולה  $\pi_{\phi}$ . אין סיבה להניח שכל השינויים ייצרו אותה חתימה מוחית.

אותה הפרעה  $p_t$  יכולה להיות זניחה במרכז אזור בר-קיימא, גדולה סמוך לגבולו, ואף מועילה אם היא משמשת אות לחזרה. גם מנה תרופתית זהה עשויה לפעול אחרת בחוסר שינה, בחרדה, תחת דרישת משימה שונה או בגיל אחר. התלות המותנית אינה טענה שהתגובה שרירותית; היא טענה שהמודל חייב לכלול מצב. בדגימה בדידה מתקבל הקירוב

$$(17.7) \quad x_{k+1} = F_T(x_k, c_k; \Theta_i) + B_T u_k + E_T p_k + w_k, \quad w_k \sim \mathcal{N}(0, Q_k),$$

עם וקטור פרמטרים אישי  $\Theta_i$ . מודל היררכי יכול לכתוב

$$(17.8) \quad \Theta_i = \bar{\Theta} + Z_i \beta + b_i, \quad b_i \sim \mathcal{N}(0, \Omega),$$

כאשר  $Z_i$  כולל גיל, מין, אבחנה, מופע קליני, היסטוריית תרופות, שינה ומשתנים נוספים;  $\beta$  מתאר קשרים ברמת האוכלוסייה; ו- $b_i$  מתאר מבנה אישי שיורי. האבחנה היא מסביר אחד, לא זהות המערכת.

### הנחות שיש לבחון

1. **מספיקות המצב.** הקואורדינטות שומרות די היסטוריה כדי לחזות את העתיד הקרוב.
2. **התאמת קצב הדגימה.** המדידה מהירה דיה למעבר שמבקשים לזהות. fMRI רגיל אינו חושף מיתוג במילישניות ללא הנחות כבדות.
3. **יציבות מיפוי התצפית.** שינוי ב- $o_t$  אינו נובע רק מזרימת דם, נשימה, תנועה או סחף סורק.
4. **תוקף המשימה.** הצלחה במעבדה קשורה לפונקציה שהמודל מבקש להסביר.
5. **אי-זהות בין פעולה למדיניות.** אותה פעולה נצפית יכולה להיווצר ממדיניות פנימית שונה.
6. **דיוק החשיפה.** "עם תרופה" אינו מצב אחיד: מולקולה, מנה, זמן, היסטוריה והסתגלות משנים את הפרמטרים.
7. **היעדר מהותנות אבחונית.** התפלגויות הפרמטרים עשויות לחפוף במידה רבה בין קבוצות. ההנחות אינן הערות שוליים; הן חלק מן המודל.

יהי  $\mathcal{A}_T$  אוסף מסלולי התוצאה הקבילים למשימה  $T$  לאורך אופק  $\Delta$ . אפשר לכתוב סף פשוט:

$$(17.9) \quad \mathcal{A}_T = \{Y_T(t:t+\Delta) : g_T(Y_T(t:t+\Delta), c_{t:t+\Delta}) \geq y_{\min}\},$$

כאשר  $g_T$  הוא פונקציונל ביצוע בעל תוקף למשימה, ו- $y_{\min}$  הוא רף בעל משמעות תפקודית או קלינית. הפונקציונל רשאי להעניש השמטות, מעידות מסוכנות או היעדר התקדמות — ולא להסתפק במהירות ממוצעת. עבור מדיניות פעולה קבועה  $\pi$ , נגדיר:

$$(17.10) \quad \mathcal{V}_T^\pi(c, t; \Delta, y_{\min}, q) = \{x \in \mathcal{X} : \mathbb{P}^\pi[Y_T(t:t+\Delta) \in \mathcal{A}_T \mid x_t = x, c_t = c] \geq q\}.$$

$q \in (0, 1)$  הוא רף האמינות.  $q$  אינו ערך טבעי הנמצא במוח; הוא בחירה התלויה במשימה ובמחיר הכשל. גם  $\Delta$  מהותי: תצורה המספיקה לעשר שניות אינה בהכרח מספיקה לכתיבה ממושכת. המעטפת תלויה בהקשר ובמדיניות: אסטרטגיה נלמדת עשויה להגדיל את קבוצת המצבים שמהם הצלחה נעשית סבירה. מעטפת היא קבוצה, לא נקודה אנטומית. שתי תצורות שונות יכולות לספק אותה פונקציה. שני אנשים יכולים להצליח בדרכים רשתיות שונות; אותו אדם יכול להשתמש בדרך אחרת ביום אחר. ריבוי המימושים הזה הוא ניוונים פונקציונלית במובן הביולוגי הבונה, לא כשל. גרסה רגעית ופשוטה היא

$$(17.11) \quad \mathcal{V}_{T,0}(c) = \{x : s_T(x, c) \geq 0\}.$$

אולם נקודה יכולה להיות בתוך קבוצה רגעית ובכל זאת לנוע החוצה כמעט בוודאות. לכן ההגדרה המסלולית שבמשוואה 17.10 היא העיקר.

#### מעטפת נתונה לעומת גרעין הקיימות

המונח גרעין הקיימות שמור לשאלת בקרה חזקה יותר. אם  $\mathcal{U}$  היא קבוצת המדיניות המותרת:

$$(17.12) \quad \text{Viab}_T(\mathcal{A}_T) = \{x : \exists \pi \in \Pi_{\text{adm}} \text{ such that } \mathbb{P}^\pi[Y_T(t:t+\Delta) \in \mathcal{A}_T \mid x_t = x] \geq q\}.$$

המעטפת שואלת אם המצב בר-קיימא תחת מדיניות מסוימת; הגרעין שואל אם קיימת מדיניות מותרת היכולה לעשותו בר-קיימא. מצב עשוי להיות מחוץ למעטפת הנוכחית אך בתוך הגרעין בעזרת פיגום חיצוני. ולעתים דרישת המשימה מציבה את המצב מחוץ לגרעין הזמין. במקרה כזה "להתאמץ יותר" אינו פתרון בקרה. נגדיר שוליים חתומים:

$$(17.13) \quad d_T(x, c) = \begin{cases} +\inf_{z \notin \mathcal{V}_T} \|x - z\|_M, & x \in \mathcal{V}_T, \\ -\inf_{z \in \mathcal{V}_T} \|x - z\|_M, & x \notin \mathcal{V}_T, \end{cases}$$

כאשר  $\|v\|_M = (v^T M v)^{1/2}$  ו- $M \succ 0$  מעניקה משקל לכיוונים בעלי משמעות. מרחק אוקלידי בהטמעת fMRI שרירותית אינו "עומק ביולוגי".

#### שדה הסתברות ולא גבול קשיח

האובייקט הכנה יותר הוא שדה הסתברות:

$$(17.14) \quad v_T^\pi(x, c, t) = \mathbb{P}^\pi[Y_T(t:t+\Delta) \in \mathcal{A}_T \mid x_t = x, c_t = c],$$

והמעטפת היא קבוצת-העל  $\mathcal{V}_T^\pi = \{x : v_T^\pi \geq q\}$ . הגבול הקשיח הוא קו גובה שבחרנו על פני שדה רציף; אין הוא מחיצה טבעית בין "קשוב" ל"לא קשוב".

במשימות מסוימות ואצל חלק מן האנשים, הקושי עשוי להתבטא באזור בעל  $v_T$  גבוה שהוא קטן יותר, אנאליזטורפי יותר, תלוי-הקשר יותר או נשמר פחות — ולא בקיבולת נמוכה בכל מצב. אף תיאור גאומטרי כזה לא תוקף כסמן ביולוגי של ADHD.

יהי  $K_T(c) \subset \mathcal{X}$  אזור תואם-משימה באופן רגעי, ו- $G_T(c) \subseteq K_T(c)$  אזור מטרה של ייצוב. עבור  $\pi$ :

$$(17.14a) \quad V_{RS}^\pi(x, t) = \mathbb{P}_x^\pi[\exists \tau \in [t, t + \Delta] \text{ such that } x_\tau \in G_T \text{ and } x_s \in K_T \ \forall s \in [\tau, t + \Delta]].$$

האובייקט משלב הגעה ולאחריה שהייה. ההסתברות האופטימלית היא

$$(17.14b) \quad V_{RS}^*(x, t) = \sup_{\pi \in \Pi_{\text{adm}}} V_{RS}^\pi(x, t).$$

ההפרש בין מעטפת המדיניות האישית לגרעין האפשרי מגדיר פער מדיניות תאורטי:

$$(17.14c) \quad \mathcal{G}_{\text{policy}} = \text{Vol}\{x : V_{RS}^*(x, t) \geq q\} - \text{Vol}\{x : V_{RS}^{\pi_\phi}(x, t) \geq q\}.$$

מאחר שנפח תלוי בקואורדינטות, עדיף משקל לפי התפלגות מצבים רלוונטית  $\mu$ :

$$(17.14d) \quad \mathcal{G}_{\text{policy}}^\mu = \int_{\mathcal{X}} [\mathbf{1}\{V_{RS}^*(x, t) \geq q\} - \mathbf{1}\{V_{RS}^{\pi_\phi}(x, t) \geq q\}] \mu(dx).$$

פער מדיניות אינו ציון אשמה. הוא יכול לנבוע מכך שאסטרטגיה לא נלמדה, שהיא אינה נגישה בסביבה, שהיא יקרה מדי, או שמחלקת המדיניות של המודל אינה מציאותית. "מותר" חייב לכלול בטיחות, נטל, ערכים ותופעות לוואי.

עבור דיפוזיה המתחילה ב- $(x, t)$  ונספגת בגבול  $K_T$ , נגדיר את זמן היציאה שלאחר  $t$  באמצעות  $\tau_{K_T}^{(t)} = \inf\{s \geq t \mid x_s \notin K_T\}$ . פונקציית ההישרדות היא

$$(17.14e) \quad s(x, t) = \mathbb{P}_{x,t}(\tau_{K_T}^{(t)} > t + \Delta)$$

מקיימת, בהנחות רגולריות, משוואת קולמוגורוב לאחור:

$$(17.14f) \quad \partial_t s + \mathcal{L}^\pi s = 0 \quad \text{in } K_T, \quad s = 0 \text{ on } \partial K_T, \quad s(x, t + \Delta) = 1 \text{ in } K_T.$$

בזמן בדיד הרקורסיה היא

$$(17.14g) \quad v_k^\pi(x) = \mathbf{1}_{K_T}(x) \int v_{k+1}^\pi(x') p(dx' \mid x, \pi(x), c_k),$$

והפתרון המיטבי:

$$(17.14h) \quad v_k^*(x) = \mathbf{1}_{K_T}(x) \sup_{u \in \mathcal{U}(x)} \int v_{k+1}^*(x') p(dx' \mid x, u, c_k).$$

שיפור בתגובה הבאה אינו חייב לשפר את הסתברות ההגעה-ושהייה לאורך אופק. אסטרטגיה בעלת הגבר גדול יכולה לעזור מיד אך להעלות עייפות או יציאה מאוחרת. הפסקה מסתגלת יכולה להקטין תפוקה רגעית ולשפר השלמה.

#### חסינות לאי-ודאות בהקשר

אם  $c \in \mathcal{C}_\delta$  אינו ידוע בדיוק, מעטפת חסינה היא

$$(17.14i) \quad \mathcal{V}_{T, \text{rob}}^\pi = \left\{ x : \inf_{c \in \mathcal{C}_\delta} v_T^\pi(x, c, t) \geq q \right\}.$$

חלופה חסינה-התפלגותית משתמשת בקבוצת התפלגויות אפשריות  $\mathfrak{P}$ :

$$(17.14j) \quad \inf_{P \in \mathfrak{P}} \mathbb{E}_{c \sim P}[v_T^\pi(x, c, t)] \geq q.$$

הצלחה בסביבה עתירת עניין אינה מוכיחה אמינות בכל סביבה; מנגד, חסינות למקרה הגרוע עלולה להיות שמרנית מדי.

לבסוף, אם  $z = \varphi(x)$  הוא שינוי קואורדינטות חד-חד-ערכי וחלק, הקבוצה הפיזיקלית הופכת ל- $\varphi(\mathcal{V}_T)$  אך נפחה, צורתה ומרחקיה האוקלידיים משתנים. לכן הסתברויות מעבר, זמני מעבר ראשון וקצבי יציאה הם טענות יציבות יותר מן האמירה שציור דו-ממדי "צר". הגאומטריה היא דרך להמחיש אומדנים; אינה רישיון לקרוא פיזיולוגיה מצורת הטלה.

### 232 כניסה: בת-השגה, חביון והמחיר המתמטי של התחלה

נניח שהמשימה נעשית תקפה בזמן  $t_0$ . כניסה אינה נרשמת רק בלחיצה הראשונה; היא הזמן הראשון שבו המצב מגיע למעטפת, וביצוע ממשי מצדיק את הפירוש. נגדיר:

$$(17.15) \quad \tau_{\text{entry}} = \inf\{t \geq t_0 : x_t \in \mathcal{V}_T^\pi(c_t, t)\}.$$

אם לא הייתה כניסה עד  $t_0 + H$ , התצפית מצונזרת מימין. אין להחליף אותה בזמן שרירותי גדול. על פני אפיזודות חוזרות:

$$(17.16) \quad F_{\text{entry}}(t | z) = \mathbb{P}(\tau_{\text{entry}} - t_0 \leq t | z)$$

כאשר  $z = (T, c, m, a, r, h, \theta_d, \phi)$ .

קומיטור הכניסה מתאר את הסיכוי להתקדם אל משימה לפני חזרה לאזור לא-מעורב. עבור אזור מוצא  $\mathcal{B}$  ומעטפה  $\mathcal{V}_T$ :

$$(17.17) \quad q_{\text{in}}(x) = \mathbb{P}_x(\tau_{\mathcal{V}_T} < \tau_{\mathcal{B}}),$$

אם מחולל הדיפוזיה הוא

$$(17.18) \quad \mathcal{L}\psi = f^T \nabla \psi + \frac{1}{2} \text{tr}(Q \nabla^2 \psi),$$

הקומיטור מקיים

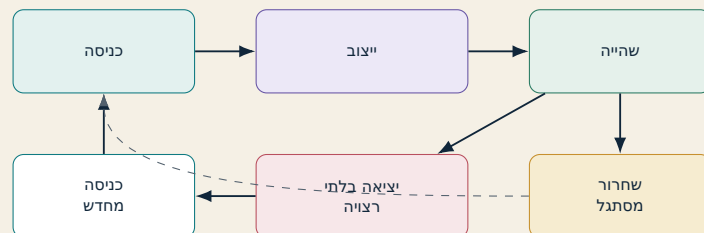
$$(17.19) \quad \mathcal{L}q_{\text{in}} = 0 \quad \text{outside the target sets,} \quad q_{\text{in}}|_{\mathcal{V}_T} = 1, \quad q_{\text{in}}|_{\mathcal{B}} = 0.$$

זהו אידאל מתמטי, אך הוא מציע משמעות מדויקת ל"כמעט התחלתי": לא דמיון למפת פעילות ממוצעת, אלא הסתברות גבוהה להשלמת המעבר תחת הדינמיקה הנוכחית. כשל כניסה יכול לנבוע לפחות מארבעה מבנים:

1. המעטפת אינה בת-השגה באמצעות הקלטים הזמינים;
2. היא בת-השגה, אך זמן המעבר המינימלי ארוך מן הדדליין;
3. נתיב הכניסה צר, וכל רעש קטן מסיט אותו;
4. קיימת מדיניות יעילה, אך המדיניות הנוכחית אינה מפיקה את הקלט הדרוש.

אלה אינם שמות שונים לאותו "חוסר רצון". תרופה עשויה לשנות סחף או הגבר; טיפול פסיכולוגי עשוי ללמד מדיניות; ארגון סביבתי יכול להזיז את תנאי ההתחלה או להסיר הפרעה; שינוי המשימה יכול להרחיב את קבוצת התוצאה הקבילה.

### מחזור החיים של מצב המשימה



לאחר כניסה נדרשת שהייה. נגדיר את זמן היציאה הבלתי רצויה הראשון:

$$(17.20) \quad \tau_U = \inf \{t > \tau_{\text{entry}} : x_t \notin \mathcal{V}_T(c_t, t), \chi_T(t) = 1\},$$

כאשר  $\chi_T(t) = 1$  מצוין שהמשך המשימה עדיין תואם את המטרה. הסימון מונע מתיג סיום מתוכנן כמעידת קשב. הסמל  $\chi_T$  נבחר כדי שלא יתנגש עם קבוצת המטרה  $G_T(c)$  במשוואה 17.14a. זמן שהייה הוא

$$(17.21) \quad D_T = \tau_U - \tau_{\text{entry}},$$

במקרה שהיציאה הראשונה אכן בלתי רצויה. פונקציית ההישרדות היא

$$(17.22) \quad S_U(t | z) = \mathbb{P}(D_T > t | z) = \exp \left[ - \int_0^t \lambda_U(s | z) ds \right],$$

ו- $\lambda_U(t | z)$  הוא קצב הסיכון הרגעי ליציאה בלתי רצויה. כאן "הישרדות" משמעה הישארות בתוך המעטפת, לא תמותה. קצב קבוע יוצר התפלגות מעריכית; במשימה אמיתית עייפות, למידה, שובע או התקרבות לדדליין יכולים ליצור תלות בזמן. לכן מודל Weibull, spline, שבריריות או מודל חצי-מרקובי חבוי עשוי להתאים יותר. לאחר יציאה בזמן  $\tau_U$ , חזרה כוללת זיהוי שהמשימה אבדה, שחזור הקשר וכניסה מחדש:

$$(17.23) \quad \tau_{\text{return}} = \inf \{t > \tau_U : x_t \in \mathcal{V}_T(c_t, t)\} - \tau_U.$$

אפשר לפרק תאורטית:

$$(17.24) \quad \tau_{\text{return}} = \tau_{\text{detect}} + \tau_{\text{reconstruct}} + \tau_{\text{reenter}},$$

אף ששלושת הזמנים לא יהיו תמיד בני-זיהוי מהתנהגות רגילה. דגימת חוויה, מעקב עיניים, פרדיגמות הפרעה ומבחני שחזור הקשר יכולים לעזור. וקטור מחזור החיים הוא

$$(17.25) \quad L_T = (\tau_{\text{entry}}, \lambda_U(t), \tau_{\text{return}}, \tau_{\text{switch}}).$$

למעשה זה אינו וקטור בן ארבעה מספרים: אחד הרכיבים הוא פונקציה, ולכולם התפלגויות. לצורך דיווח אפשר להשתמש בחציון זמן כניסה, סיכון מצטבר לאורך חלון קבוע, חציון חזרה וחציון מעבר תקף — אך במחקר יש לשמור את ההתפלגות.

שונות בזמן התגובה יכולה להתאים ליציבות משימה נמוכה, אך אינה מדידה ישירה של  $\lambda_U$ . תזמון מוטורי, אסטרטגיית מהירות-דיוק, עוררות, שינה מקומית וארטיפקטים יכולים להרחיב אותה. לכן יציאה וחזרה חייבות לקבל אימות התנהגותי.

התמדה אינה טובה בכל תנאי. מערכת הנשארת נעולה על מטרה לאחר שהעולם השתנה אינה מערכת נשלטת היטב. נסמן  $C_A(t) = 1$  כאשר הגיע אות תקף לעצירה או למעבר: המשימה הושלמה, אירוע בטיחות דורש הפניית קשב, או מטרה חשובה יותר נכנסה לתוקף. זמן היציאה המסתגלת הוא

$$(17.26) \quad \tau_A = \inf \{t > t_{\text{cue}} : x_t \notin \mathcal{V}_T \text{ and } x_t \in \mathcal{V}_{T'}\},$$

כאשר  $T'$  היא המשימה החדשה. עלות המעבר ההתנהגותית:

$$(17.27) \quad \tau_{\text{switch}} = \tau_A - t_{\text{cue}}.$$

עקרון שתי היציאות מפריד שני קצבי סיכון תלויי-סיבה. נגדיר  $\tau = \min(\tau_U, \tau_A)$  כזמן היציאה הראשון, ו- $J \in \{U, A\}$  כסיבתה:

$$(17.28) \quad \lambda_U(t | \mathcal{F}_t) = \lim_{dt \downarrow 0} \frac{\mathbb{P}(t \leq \tau < t + dt, J = U | \tau \geq t, \mathcal{F}_t)}{dt},$$

$$(17.29) \quad \lambda_A(t | \mathcal{F}_t, C_A = 1) = \lim_{dt \downarrow 0} \frac{\mathbb{P}(t \leq \tau < t + dt, J = A | \tau \geq t, \mathcal{F}_t, C_A = 1)}{dt}.$$

עבור מסלול קווריאטים/היסטוריה קבוע, ובהיעדר סיבות יציאה נוספות, ההיארעות המצטברת היא:

$$(17.30) \quad F_j(t) = \int_0^t S(s) \lambda_j(s) ds, \quad S(t) = \exp \left[ - \int_0^t (\lambda_U(s) + \lambda_A(s)) ds \right].$$

שליטה סלקטיבית דורשת:

$$(17.31) \quad \lambda_U \text{ small when } \chi_T = 1, \quad \lambda_A \text{ large when } C_A = 1.$$

מדד סלקטיביות אפשרי הוא

$$(17.32) \quad \mathcal{S}_{\text{exit}} = \log \frac{\lambda_A^{\text{postcue}} + \epsilon}{\lambda_U^{\text{nocue}} + \epsilon},$$

עבור  $\epsilon > 0$  קטן הנמדד באותן יחידות של זמן-הופכי כמו שני קצבי הסיכון. יחס גבוה מתאר שהייה הניתנת לשחרור כשצריך. יחס נמוך עלול להיווצר מיציאה בלתי רצויה גבוהה, משחרור מסתגל נמוך או משניהם; לכן יש לדווח גם את קצבי המקור.

#### מיקוד יתר כרופיל מחזור חיים

ההגדרה האופרציונלית של מיקוד יתר (hyperfocus) עדיין אינה יציבה, והספרות הישירה דלה (Hupfeld et al., 2019, PMID 30267329). המודל אינו טוען שמצא את המנגנון. הוא מציע פירוק הניתן לבדיקה:

$$(17.33) \quad \tau_{\text{entry}} \text{ short under high interest, } \lambda_U \text{ low, } \lambda_A \text{ low after a valid cue, } \tau_{\text{switch}} \text{ long.}$$

זהו מצב של כניסה קלה בתנאי עניין, שהייה ארוכה וקושי להשתחרר. הוא שונה מזרימה בריאה אם ההתמדה אינה מותאמת למטרות, לזמן או למחירים אחרים. אדם אחר יכול לכנות "מיקוד יתר" רצף של יציאות זעירות וחזרות מהירות; אצל אדם שלישי מדובר בהתמדה יתר ללא איכות ביצוע. התווית הפנומנולוגית אינה מבטיחה מנגנון אחד.

מוסחות ומיקוד יתר יכולים להתקיים יחד מפני שהסיכון לצאת ללא אות תקף והיכולת לצאת לאחר אות תקף הם משתני בקרה שונים. אם מדידה אמינה תראה שפרמטר התמדה יחיד מסביר את שניהם ללא אובדן תחזית — יש לדחות את העיקרון.

נניח מצב חבוי בדיד  $S_k \in \{1, \dots, K\}$ . מודל מרקובי חבוי (HMM ;Hidden Markov Model) מניח

$$(17.34) \quad \mathbb{P}(S_{k+1} = j \mid S_k = i) = P_{ij}, \quad o_k \mid S_k = j \sim p_j(o; \eta_j).$$

הנראות היא

$$(17.35) \quad p(o_{1:N}) = \sum_{s_{1:N}} p(s_1) \prod_{k=1}^{N-1} P_{s_k s_{k+1}} \prod_{k=1}^N p_{s_k}(o_k; \eta_{s_k}).$$

תפוסת מצב מוערכת היא

$$(17.36) \quad \hat{\pi}_j = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \mathbb{P}(S_k = j \mid o_{1:N}).$$

ב-HMM הומוגני, זמן שהייה במצב  $j$  גאומטרי:

$$(17.37) \quad \mathbb{P}(D_j = d) = (P_{jj})^{d-1} (1 - P_{jj}), \quad d \in \{1, 2, \dots\}.$$

הנחת חוסר-הזיכרון עשויה להיות בלתי סבירה למשימה. מודל חצי-מרקובי חבוי (HSMM ;Hidden semi-Markov Model) מחליף אותה ב- $p(D_j = d \mid \psi_j)$  מפורש. ניתן להתנות מעברים בהקשר:

$$(17.38) \quad P_{ij}(k) = \frac{\exp\{\alpha_{ij} + z_k^\top \beta_{ij}\}}{\sum_{\ell \in \mathcal{J}_i} \exp\{\alpha_{i\ell} + z_k^\top \beta_{i\ell}\}}, \quad j \in \mathcal{J}_i,$$

כאשר  $z_k$  כולל תגמול, אות, תרופה, קושי, זמן במשימה, עוררות ומאפייני אדם. ב-HMM, הקבוצה  $\mathcal{J}_i$  יכולה לכלול את כל המצבים; ב-HSMM שבו חוק משך שהייה כבר מקודד התמדה, מעברים בין מקטעים משתמשים בדרך כלל ב- $\mathcal{J}_i = \{1, \dots, K\} \setminus \{i\}$ .

האשכול אינו נעשה "מצב מיטבי למשימה" מפני שמפתו נראית תאורטית רצויה. עליו לבצע ביצוע מחוץ למדגם ששימש להתאמה, מעבר לתנועה, פיזיולוגיה ואירועי משימה. מספר המצבים  $K$ , האטלס, אורך הסריקה, החלון, הרגולריזציה והאתחול יכולים לשנות את התוצאה. יש להשוות משפחות מודלים ולהראות שהמסקנה ההתנהגותית שורדת.

מודל היררכי יכול לאפשר פרמטרים אישיים:

$$(17.39) \quad P_{ij}^{(r)}(k) = \frac{\exp\{\alpha_{ij} + b_{ij}^{(r)} + z_{rk}^\top \beta_{ij}\}}{\sum_{\ell \in \mathcal{J}_i} \exp\{\alpha_{i\ell} + b_{i\ell}^{(r)} + z_{rk}^\top \beta_{i\ell}\}}, \quad \mathbf{b}_i^{(r)} \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \Omega_i),$$

עבור משתתף  $r$ , תוך הטלת אילוץ של קטגוריית ייחוס או סכום-אפס לשם יכולת זיהוי. אין לכפות שמצב בעל אותה תווית יהיה טופוגרפית זהה בכל אדם; כפייה כזאת יכולה להפוך הטרוגניות להבדל קבוצתי מלאכותי.

במחקרי ADHD מסוימים נמצאו הבדלים בתפוסה, זמן שהייה, מעברים, גמישות או קישוריות דינמית; מחקרים תרופתיים חריפים מצאו שינויים תלויי-מדד. **גבול:** זמן שהייה של HMM אינו עומק אגן משיכה, תדירות מעבר אינה בהכרח גמישות קוגניטיבית, ומרכז אשכול אינו מנגנון.

מטא-יציבות היא תיאום חולף: רכיבים שומרים אוטונומיה חלקית אך מתארגנים זמנית יחד, ואז משנים תצורה. אין היא שם נרדף לכל קישוריות שמשתנה בזמן. עבור המופעים  $\theta_j(t)$  של  $N_\theta$  רכיבים תנודתיים:

$$(17.40) \quad \rho_{\text{sync}}(t) e^{i\bar{\theta}(t)} = \frac{1}{N_\theta} \sum_{j=1}^{N_\theta} e^{i\theta_j(t)}, \quad 0 \leq \rho_{\text{sync}}(t) \leq 1.$$

אופרציונליזציה אחת של מטא-יציבות היא

$$(17.41) \quad M_{\text{sync}} = \text{Var}_t[\rho_{\text{sync}}(t)].$$

$M_{\text{sync}}$  גבוה משמעו שהמערכת מבקרת בדרגות תיאום שונות. הוא אינו אומר אם התצורות מועילות. משימה אחת עשויה לדרוש נעילה יציבה; אחרת – גמישות. לצורך אינטואיציה בלבד, ניח דינמיקת גרדיאנט:

$$(17.42) \quad dx_t = -\nabla U_T(x_t) dt + \sigma dW_t.$$

עבור באר מקומית ומחסום  $\Delta U$ , קירוב רעש קטן נותן:

$$(17.43) \quad \mathbb{E}[\tau_{\text{exit}}] \asymp C \exp\left(\frac{2\Delta U}{\sigma^2}\right).$$

כך שינוי צנוע במחסום או ברעש יכול לייצר שינוי גדול בזמן שהייה. אולם מערכת עצבית היא מונעת, לא-בשיווי-משקל ורבת ממדים; בדרך כלל  $f \neq -\nabla U$ . האובייקט המתאים יותר הוא פעולה או קוואזי-פוטנציאל. למסלול  $\varphi: [0, T_a] \rightarrow \mathbb{R}^n$ :

$$(17.44) \quad I_{0T_a}(\varphi) = \frac{1}{2} \int_0^{T_a} (\dot{\varphi} - f(\varphi))^T Q^{-1} (\dot{\varphi} - f(\varphi)) dt.$$

המעבר הנדיר הסביר ביותר ממזער את הפעולה תחת תנאי שפה. גם כאן, חילוץ קוואזי-פוטנציאל מסדרות fMRI קצרות עלול להיות בלתי מזהה.

לכן יש להפריד: "זמן שהייה קצר יותר במצב חבוי תומך-ביצוע" יכול להיות ממצא אמפירי; "אגן המשימה רדוד יותר" הוא **השערת Flow Hijacked**.

יציבות לזמן סופי ניתנת לתיאור באמצעות מעריך ליאפונוב מרבי:

$$(17.45) \quad \lambda_{\max}^{(H_L)}(x_0) = \frac{1}{H_L} \log \sigma_{\max}(D\Phi_{H_L}(x_0)),$$

כאשר  $H_L > 0$  הוא חלון הזמן הסופי,  $\Phi_{H_L}$  היא מפת הזרימה ו- $D\Phi_{H_L}$  מפת המשיק שלה. ערך חיובי לאורך חלון מציין הפרדה מקומית במסלולים; הוא אינו מוכיח כאוס. אומדנו מנתונים אנושיים חלקיים ורועשים דורש צפיפות גדולה בהרבה מזו שבמחקרים קליניים רבים.

האם הגמישות ב-ADHD גדולה מדי, קטנה מדי, או בלתי תואמת להקשר? התשובה יכולה להשתנות עם מצב ומשימה. עצם ריבוי המעברים אינו פתולוגיה.

אנרגיית בקרה היא מונח מתמטי, לא שם נרדף למאמץ סובייקטיבי. נתחיל בקירוב לינארי:

$$(17.46) \quad \dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t).$$

עבור אופק בקרה  $T_f > 0$ , הפתרון הוא:

$$(17.47) \quad x(T_f) = e^{AT_f}x(0) + \int_0^{T_f} e^{A(T_f-s)}Bu(s)ds.$$

גרמיאן יכולת הבקרה הוא

$$(17.48) \quad W_c(T_f) = \int_0^{T_f} e^{As}BB^Te^{A^Ts}ds.$$

אם  $W_c(T_f)$  הפיך, המינימום של  $\int_0^{T_f} u(t)^T u(t) dt$  על פני קלטים המגיעים למצב המטרה  $x_f$  הוא

$$(17.49) \quad E_{\min}(x_0 \rightarrow x_f; T_f) = (x_f - e^{AT_f}x_0)^T W_c(T_f)^{-1} (x_f - e^{AT_f}x_0).$$

למטרת-קבוצה:

$$(17.50) \quad E_{\min}(x_0 \rightarrow \mathcal{V}_T; T_f) = \inf_{x_f \in \mathcal{V}_T} E_{\min}(x_0 \rightarrow x_f; T_f).$$

אין צורך בנקודת "מוח תקין" יחידה. שיפור יכול להיווצר כאשר תצורה קרובה יותר נעשית בת-קיימא. במערכת לא-לינארית וסטוכסטית נגדיר פונקציונל עלות:

$$(17.51) \quad J^\pi(x_0) = \mathbb{E} \left[ \int_0^{T_f} (q_T(x_t, c_t) + u_t^T R_u u_t) dt + \varphi_T^{\text{term}}(x_{T_f}) \right],$$

כאשר  $R_u \succ 0$ , ו- $\varphi_T^{\text{term}}$  היא עלות סופית. יש לסקל את המשקלים ואת רכיבי העלות ליחידת תועלת משותפת. פונקציית הערך:

$$(17.52) \quad V(x, t) = \inf_{\pi \in \Pi_{\text{adm}}} J^\pi(x, t)$$

מקיימת בהנחות הסטנדרטיות:

$$(17.53) \quad -\partial_t V = \inf_u \{q_T + u^T R_u u + \nabla V^T(f + Bu) + \frac{1}{2} \text{tr}(Q \nabla^2 V)\}.$$

אין כאן טענה שהמוח הופך מטריצה או פותר משוואת Hamilton–Jacobi–Bellman. המשוואות מגדירות השוואה בין מודלים.

#### כיצד פיגום חיצוני יכול להקטין עלות מעבר מודלית

רשימה, טיימר, חלל מוגן או פירוק משימה יכולים להפחית עלות בשלושה אופנים שונים: להזיז את  $x_0$  באמצעות טעינת הכלל מראש; לשנות את  $B$  כך שפעולה קטנה נעשית יעילה יותר; או להרחיב את  $\mathcal{V}_T$  באמצעות הקטנת עומס זיכרון ורצף. כל עוד  $A, B$ , קבוצת היעד והעלות לא הוערכו, האמירה "סולם התנהגותי מוריד אנרגיית בקרה" היא סינתזה מודלית, לא מדידה.

קישוריות תפקודית היא בדרך כלל מתאם סימטרי. הצבתה כ- $A$  אינה מזהה דינמיקה מכוונת. "יכולת בקרה ממוצעת" המחושבת ממטריצה כזאת היא תכונת מודל גרפי, לא מדידת אנרגיה פיזיולוגית או כוח רצון.

נבחן הפרעה קטנה סביב מסלול תלוי-משימה  $x_T^*(t)$ . אם  $\delta x_t = x_t - x_T^*(t)$ , הלינאריזציה היא

$$(17.54) \quad d\delta x_t = A_T(t)\delta x_t dt + B_T(t)\delta u_t dt + E_T(t)p_t dt + \Sigma_T(t)dW_t,$$

כאשר  $F_T^{\text{cl}}(x, t)$  הוא הסחף המלא בלולאה סגורה לאחר הצבת מסלולי ההקשר, המדיניות והקלט הנומינליים, כך שתלות-המצב של  $B_T$ , של  $E_T$  ושל מדיניות המשוב אינה נשמטת:

$$(17.55) \quad A_T(t) = \left. \frac{\partial F_T^{\text{cl}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=x_T^*(t)}.$$

$A_T(t)$  הוא אופרטור מקומי ומכוון. רכיביו האלכסוניים מתארים דעיכה או עירור-עצמי בקואורדינטות שנבחרו, ורכיביו הלא-אלכסוניים מתארים השפעה על קצב השינוי של רכיבים אחרים. הוא אינו מטריצת מתאמים סטטית ואינו חיווט אנטומי אוניברסלי.

נניח שאות רלוונטי נכנס דרך  $B_s$ , מסיח דרך  $B_d$ , והקריאה היא  $y_t = Cx_t + \epsilon_t$ . יחס אות למסיח תלוי-תדר:

$$(17.56) \quad \text{SDR}(\omega) = \frac{\|C(i\omega I - A)^{-1}B_s\hat{s}(\omega)\|_2^2}{\|C(i\omega I - A)^{-1}B_d\hat{d}(\omega)\|_2^2 + \text{tr}[C(i\omega I - A)^{-1}Q(-i\omega I - A^T)^{-1}C^T]}.$$

"יחס אות לרעש" תלוי אפוא בכיוון הקלט, בתדר, באופרטור, במיפוי הקריאה ובשונות הפנימית. התערבות יכולה להגדיל קלט רלוונטי, להחליש מסיח, להפחית שונות בלתי רלוונטית, לשנות את גאומטריית הקריאה או להעביר את המערכת למשטר שבו ההפרדה טובה יותר.

עבור החלטה בינרית עם  $y | H_0 \sim \mathcal{N}(\mu_0, \sigma_0^2)$  ו-  $y | H_1 \sim \mathcal{N}(\mu_1, \sigma_1^2)$ :

$$(17.57) \quad d' = \frac{\mu_1 - \mu_0}{\sqrt{(\sigma_1^2 + \sigma_0^2)/2}}.$$

הגבר גדול אינו בהכרח שיפור. אם האות והרעש מוגברים באותה מידה,  $d'$  אינו גדל; ואם מעגל רקורנטי מגיע לרוויה או לחוסר יציבות, הביצוע עלול להיפגע.

#### הגבר תלוי קטכולאמינים כיחס שאינו מונוטוני

נסמן ב- $z_t$  מצב קטכולאמיני אפקטיבי במעגל מסוים — לא "רמת הדופמין במוח". ייצוג פנומנולוגי של יחס בצורת U הפוכה הוא

$$(17.58) \quad \gamma(z) = \gamma_0 + \gamma_1 \exp\left[-\frac{(z - z^*)^2}{2\sigma_z^2}\right], \quad \gamma_1 > 0,$$

או מקומית:

$$(17.59) \quad \gamma(z) = \gamma_{\max} - \kappa(z - z^*)^2, \quad \kappa > 0.$$

הפונקציות מבטאות אפשרות שמעט מדי או הרבה מדי הנעה קטכולאמינית פוגעים בחישוב קדם-מצחי, ושנקודת העבודה תלויה בקולטן, אזור, משימה, לחץ, עוררות ומנה. אין הן הוכחה ש-ADHD היא מצב גלובלי של  $z$  נמוך.

אפשר לפרמטר:

$$(17.60) \quad A_T = A_0 + \gamma(z)A_g, \quad B_T = B_0 + \gamma(z)B_g, \quad Q_T = Q_0 + Q_z(z),$$

כך שתרופה עשויה לשנות כמה איברים. תגובה קלינית יעילה אינה מחייבת עלייה מונוטונית בפעילות; היא יכולה לנבוע מהגבר מתאים יותר, פחות שונות בלתי רלוונטית, תפוסת מצב אחרת או שינוי בחיבור בין ערך, בולטות ובקרה.

השפעות דופמין ונוראדרנלין הן תלויות-אזור, קולטן, מנה ומצב; תרופות ממריצות ושאין ממריצות אינן אותו מנגנון. **סינתזה מתקבלת על הדעת.** חלק מן ההשפעה התרפויטית ניתן למודל כשינוי בהגבר וברעש. **גבול:**  $z$  יחיד אינו מייצג את שתי המערכות בכל המוח, ומשוואה 17.60 לא נאמדה כמערכת שלמה ב-ADHD.

זהו הרכיב הספקולטיבי ביותר. הגבול הראייתי אינו ניתן למיקוח:

גבול הראיות

בקורפוס שנרכש לא נמצא מחקר ADHD ישיר שאמד אופרטור לא נורמלי, פסאודו-ספקטרום, נורמת רזולבנט או חסם צמיחה חולפת.

המתמטיקה להלן מבוססת בתורת מערכות ובמדעי מוח חישוביים כלליים. החלתה על ADHD היא **השערה חדשה של Flow Hijacked**.

נורמליות ומגבלת הערכים העצמיים

אופרטור  $A \in \mathbb{C}^{n \times n}$  הוא נורמלי אם

$$(17.61) \quad AA^* = A^*A,$$

כאשר  $A^*$  הוא הצמוד המשוחלף. לאופרטור נורמלי בסיס וקטורים עצמיים אורתונורמלי. אם כל החלקים הממשיים של הערכים העצמיים שליליים, הפרעה דועכת במגמה מונוטונית בנורמה האוקלידית, מלבד תנודות בין אופנים אורתוגונליים.

באופרטור לא נורמלי, הווקטורים העצמיים אינם אורתוגונליים. גם אם כל הערכים העצמיים נמצאים בחצי המישור השמאלי, אופנים דועכים יכולים להתחבר באופן קונסטרוקטיבי ולהגדיל הפרעה לזמן מוגבל. יציבות אסימפטוטית ורגישות לזמן סופי הן תכונות שונות.

$$(17.62) \quad \delta \dot{x} = A\delta x, \quad \delta x(t) = e^{At}\delta x(0),$$

ולכן ההגבר המרבי בזמן  $t$ :

$$(17.63) \quad G(t) = \sup_{\delta x(0) \neq 0} \frac{\|\delta x(t)\|_2}{\|\delta x(0)\|_2} = \|e^{At}\|_2 = \sigma_{\max}(e^{At}),$$

וההגבר החולף המרבי:

$$(17.64) \quad G_{\max} = \sup_{t \geq 0} G(t).$$

הווקטור הסינגולרי הימני המוביל הוא כיוון ההפרעה היוצר את הצמיחה הגדולה ביותר; השמאלי הוא כיוון המצב שבו היא נראית. זו השערה אנאיזטרופית: אות בולט אינו מזיז את המערכת רק מפני שהוא חזק, אלא אם דפוסו מתיישר עם כיוון בעל הגבר גדול במצב הנוכחי.

גזירה בשני ממדים

נבחן

$$(17.65) \quad A = \begin{bmatrix} -a & k \\ 0 & -b \end{bmatrix}, \quad a > 0, b > 0, k \neq 0.$$

הערכים העצמיים הם  $-a$  ו- $-b$ , ולכן הראשית יציבה אסימפטוטית. עבור  $a \neq b$ :

$$(17.66) \quad e^{At} = \begin{bmatrix} e^{-at} & k \frac{e^{-bt} - e^{-at}}{a - b} \\ 0 & e^{-bt} \end{bmatrix}.$$

מהפרעה התחלתית  $\delta x(0) = (0, 1)^T$ :

$$(17.67) \quad \delta x_1(t) = k \frac{e^{-bt} - e^{-at}}{a - b}, \quad \delta x_2(t) = e^{-bt}.$$

שני האופנים דועכים, אך הקואורדינטה השנייה מזינה את הראשונה באמצעות  $k$ . עבור  $|k|$  גדול דיו הנורמה גדלה תחילה. אם  $a = b$ :

$$(17.68) \quad e^{At} = e^{-at} \begin{bmatrix} 1 & kt \\ 0 & 1 \end{bmatrix},$$

והאיבר  $kte^{-at}$  מגיע לשיא בזמן  $1/a$  בערך מוחלט  $|k|/(ae)$ . בדיקת ערכים עצמיים בלבד מחמיצה את ההגברה. האבסציסה הנומרית היא

$$(17.69) \quad \omega(A) = \lambda_{\max} \left( \frac{A + A^*}{2} \right)$$

והיא קצב הגידול הלוגריתמי הרגעי המרבי של הנורמה האוקלידית. באופן שקול,  $2\omega(A)$  הוא קצב הגידול הרגעי המרבי של הנורמה בריבוע על פני וקטורי יחידה, מפני ש

$$(17.70) \quad \frac{d}{dt} \|e^{At}x\|_2^2 \Big|_{t=0} = 2x^* \left( \frac{A + A^*}{2} \right) x.$$

אם  $\omega(A) > 0$ , קיים כיוון הגדל בתחילה גם כאשר האבסציסה הספקטרלית

$$(17.71) \quad \alpha(A) = \max_j \operatorname{Re} \lambda_j(A)$$

שלילית. הפער  $\omega(A) - \alpha(A)$  הוא אות אזהרה לכך שהתנהגות לזמן סופי אינה ניתנת לקריאה מן הספקטרום לבדו.

#### הגברה מאולצת ורזולבנט

עבור הפרעה הרמונית  $p(t) = \operatorname{Re}\{\hat{p}e^{i\omega t}\}$  במערכת

$$(17.72) \quad \delta \dot{x} = A\delta x + B_p p(t),$$

התגובה המתמדת נשלטת בידי הרזולבנט:

$$(17.73) \quad \mathcal{R}(i\omega; A) = (i\omega I - A)^{-1}.$$

הגבר הקלט-פלט המרבי בתדר  $\omega$  הוא

$$(17.74) \quad \mathcal{G}(\omega) = \|C(i\omega I - A)^{-1}B_p\|_2.$$

הווקטורים הסינגולריים המובילים של  $C\mathcal{R}B_p$  מזהים בהתאמה את דפוס הקלט המוגבר ביותר ואת דפוס הפלט. אופרטור לא נורמלי יכול ליצור נורמת רזולבנט גדולה גם כשהתדר רחוק מכל ערך עצמי.

ההשערה המדויקת היא שהתראה, מחשבה פנימית, אות תגמול או אות רגשי עלולים לייצר העתקה בלתי פרופורציונלית אם התזמון והכיוון שלהם מתיישרים עם אופן בעל הגבר גבוה. אין זו טענה ש"מוח ADHD מגביר הכול"; היא תלויה כיוון, תדר, מצב וערוץ.

#### פסאודו-ספקטרום ורגישות להפרעה

הפסאודו-ספקטרום ברמת  $\varepsilon$  הוא

$$(17.75) \quad \Lambda_\varepsilon(A) = \{z \in \mathbb{C} : \|(zI - A)^{-1}\|_2 > \varepsilon^{-1}\},$$

ובאופן שקול:

$$(17.76) \quad \Lambda_\varepsilon(A) = \bigcup_{\|E\|_2 < \varepsilon} \Lambda(A + E).$$

כלומר, שינוי קטן באופרטור יכול להזיז ערך עצמי לכל מקום בפסאודו-ספקטרום. האבסציסה הפסאודו-ספקטרלית היא

$$(17.77) \quad \alpha_\varepsilon(A) = \sup_{z \in \Lambda_\varepsilon(A)} \operatorname{Re} z.$$

חסם תחתון לצמיחה:

$$(17.78) \quad \sup_{t \geq 0} \|e^{At}\|_2 \geq \frac{\alpha_\varepsilon(A)}{\varepsilon} \quad \text{for suitable } \varepsilon \text{ with } \alpha_\varepsilon(A) > 0.$$

הקבועים והנורמה חשובים. באומדן רועש ורב-ממדי פסאודו-ספקטרום עלול להיות בלתי יציב; נדרשות רגולריזציה, הפצת אי-ודאות ותחזית מוחזקת-חוץ.

**אי-נורמליות תלויה במצב**

במסלול לא-לינארי:

$$(17.79) \quad \delta \dot{x} = A_T(t) \delta x, \quad \delta x(t_1) = \Phi(t_1, t_0) \delta x(t_0),$$

כאשר

$$(17.80) \quad \frac{d}{dt} \Phi(t, t_0) = A_T(t) \Phi(t, t_0), \quad \Phi(t_0, t_0) = I.$$

ההגבר לזמן סופי:

$$(17.81) \quad G(t_1, t_0) = \sigma_{\max}(\Phi(t_1, t_0)).$$

ייתכן שהגבר זה עולה לפני מעידת קשב אף שפעילות ממוצעת כמעט אינה משתנה. במקרה כזה מבשר המעידה יהיה שינוי בגאומטריה הטנגנציאלית, ולא "רשת שנדלקה".

**מה יחשב ראייה ישירה?**

בדיקה אמינה דורשת: משימה עם הפרעות מתוכננות ואקראיות בתזמון ידוע; מדידה צפופה המספיקה לאמידת דינמיקה מכוונת; מצב תומך משימה שאומת התנהגותית; רישום מוקדם של  $\omega(A)$ ,  $G(t)$ , הגבר רזולבנט או רגישות פסאודו-ספקטראלית; תחזית מחוץ למדגם של העתקה וחזרה; השוואה לערכים עצמיים, קישוריות סטטית ודינמית, תנועה, עוררות, שינה, תסמינים וביצוע; שכלול בין מדגמים ובתוך האדם; ואי-ודאות מלאה לאופרטור. אם המדדים הלא-נורמליים אינם מוסיפים תחזית אמינה, יש לדחות את ההשערה. אלגנטיות מתמטית אינה ראייה.

## 240 דינמיקה עצבית מהירה בתוך למידה והתפתחות אטיות

מצב המשימה המהיר מקוון בתוך תהליכים אטיים יותר: למידת אסטרטגיה, הסתגלות לתרופה, שינה, התפתחות ושינוי סביבתי. מערכת משולבת היא

$$(17.82) \quad \begin{aligned} dx_t &= f_T(x_t; c_t, \theta_d, \phi_t, m_t, a_t, r_t, h_t) dt + B_T \pi_{\phi_t}(\hat{x}_t, c_t) dt + E_T p_t dt + \Sigma_T dW_t, \\ \dot{\phi}_t &= \varepsilon_\phi L(\phi_t; x_t, Y_t, \text{practice, feedback, therapy}), \\ \dot{\theta}_d &= \varepsilon_d D(\theta_d, t, \text{developmental context}), \\ \dot{\eta}_t &= K_{PK}(\eta_t, \text{dose}, t), \quad m_t = M(\eta_t), \end{aligned}$$

עם הפרדת קני מידה

$$(17.83) \quad 0 < \varepsilon_d \ll \varepsilon_\phi \ll 1$$

$\eta_t$  מתאר פרמקוקינטיקה ו- $m_t$  השפעה פרמקודינמית. שינוי ריכוז חריף, הסתגלות חוזרת והתפתחות רב-שנתית אינם אותה משוואה.

על פני ניסיון קצר אפשר לקבע בקירוב את  $\phi$  ואת  $\theta_d$ :

$$(17.84) \quad dx_t = f_T(x_t; \phi, \theta_d, \dots) dt + \dots$$

המערכת האטית ממצעת את הלמידה על פני תפוסת המצבים:

$$(17.85) \quad \dot{\phi} = \varepsilon_{\phi} \bar{L}(\phi, \theta_d) = \varepsilon_{\phi} \int L(\phi, x) \mu_{\phi, \theta_d}(dx),$$

כאשר  $\mu_{\phi, \theta_d}$  היא התפלגות התפוסה של התהליך המהיר. כאן מופיעה אפשרות לאינטראקציה טיפולית: תרופה יכולה לשנות את  $\mu$  ובכך לשנות את הדוגמאות שממן ניתן ללמוד, גם אם אינה משנה ישירות את כלל הלמידה  $L$ .

#### “מסדרון הלמידה” כהשערה ולא כעובדה

נניח שטיפול מעדכן מדיניות:

$$(17.86) \quad \phi_{k+1} = \phi_k + \alpha_k \widehat{\nabla}_{\phi} \mathcal{R}(\phi_k; x_k, c_k),$$

כאשר  $\mathcal{R}$  הוא תגמול תפקודי. אם טיפול תרופתי מגדיל את הסיכוי להיכנס לקבוצת מצבים כשירי-למידה  $\mathcal{L}$ , אז

$$(17.87) \quad \mathbb{E}[\Delta \phi \mathbf{1}\{x \in \mathcal{L}\} \mid m] = \int_{\mathcal{L}} \alpha \mathbb{E}[\widehat{\nabla} \mathcal{R} \mid x, m] \mu_m(dx)$$

הוא עדכון הלמידה שמקורו בביקורים ב- $\mathcal{L}$ , והוא עשוי לגדול ביחס למצב ללא תרופה גם אם התרופה עצמה אינה מקודדת את האסטרטגיה. ללא האינדיקטור באגף שמאל, האינטגרל על  $\mathcal{L}$  היה שווה לתוחלת המותנית המלאה רק תחת ההנחה הנוספת שהעדכונים מתאפסים מחוץ ל- $\mathcal{L}$ .

זוהי **השערת מסדרון הלמידה של Flow Hijacked**: ייצוב פרמקולוגי עשוי להגדיל את הזמן שבו משוב, תרגול וטיפול נעשים שימושיים; פסיכותרפיה עשויה לשנות את המדיניות המיושמת במצבים אלה. ניסוי טיפול משולב מראים השלמה בחלק מן התוצאות, אך אינם מוכיחים את משוואה 17.87.

בדיקה חזקה תהיה פקטוריאלי: תרופה  $\alpha$  אימון מיומנויות; מדידות חוזרות של תפוסת מצב ושל למידה; הוכחה ששינוי מוקדם בתפוסה מתווך רכישת מיומנות מאוחרת; ובחינת התמדה של המדיניות כאשר המצב התרופתי החרף אינו קיים. ללא סדר זמנים, תיווך והתמדה, “מסדרון למידה” הוא אינטואיציה קלינית בלבד.

#### חריף אינו התפתחותי

אם  $\Theta^{(0)}$  הם פרמטרים לפני טיפול,  $\Theta^{(a)}$  תחת חשיפה חריפה, ו- $\Theta^{(c)}$  לאחר הסתגלות כרונית, בדרך כלל

$$(17.88) \quad \Theta^{(c)} \neq \Theta^{(a)} \neq \Theta^{(0)}.$$

מחקר מנה יחידה אינו מזהה שינוי אטי ב- $D$ , ארגון מחדש מחוץ לחלון התרופה או “נרמול” התפתחותי. עדויות להתאמת נשאים כרונית ולכיווני קישוריות הפוכים בין ילדים למבוגרים מחזקות את הגבול. כל טענת “נרמול” חייבת לציין מדד, גיל, משימה, משך חשיפה וקבוצת ייחוס.

#### 241 חתימות התערבות במרחב מחזור החיים

נגדיר חתימה מודלית לאדם  $i$ , משימה  $T$ , הקשר  $c$  ותנאי  $z$ :

$$(17.89) \quad \Psi_{iTcz} = (\tilde{\tau}_{\text{entry}}, \Lambda_U(H), \tilde{\tau}_{\text{return}}, \tilde{\tau}_{\text{switch}}, \mathcal{S}_{\text{exit}}, \pi_{\text{viable}}, G_{\text{max}}, E_{\text{min}}),$$

כאשר  $\Lambda_U(H) = \int_0^H \lambda_U(t) dt$  היא הסיכון המצטבר ליציאה בלתי רצויה לאורך אופק מוצהר  $H$ ,  $\pi_{\text{viable}}$  היא תפוסה בת-קיימא, ושני הרכיבים האחרונים נכללים רק אם ניתן לזהות מודל מכון. השפעת התערבות אינה חץ יחיד בשם “שיפור”, אלא

$$(17.90) \quad \Delta \Psi^{(I)} = \mathbb{E}[\Psi \mid \text{do}(I = 1)] - \mathbb{E}[\Psi \mid \text{do}(I = 0)].$$

הסימון  $\text{do}$  מזכיר שהשוואת משתמשים ללא-משתמשים אינה בדרך כלל סיבתית. דרושים רנדומיזציה, מוצלב בתוך-אדם, ניסוי טבעי, אמולציית ניסוי-מטרה או הנחות סיבתיות מפורשות.

| מנוף         | מיקום עיקרי במודל              | חתימה אפשרית                                 | גבול ראייתי                                              |
|--------------|--------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| תרופה ממריצה | $f, B, E, Q, \gamma, r$ ותפוסה | כניסה קצרה יותר; פחות יציאה; אולי חזרה מהירה | הראיות הדינמיות החריפות מרוכזות במתילפנידאט ואינן אחידות |

| גבול ראיתי                                   | חתימה אפשרית                        | מיקום עיקרי במודל                        | מנוף                     |
|----------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
| השוואה דינמית ישירה דלה                      | כניסה ויציבות בדרך פרמטרית אחרת     | סחף והגבר קטכולאמיניים בזמן הפועה        | אטומוקסטין               |
| מעט ראיות מחזור-חיים ברשתות שלמות            | פחות רגישות להפרעה                  | יציבות רקורנטית קדם-מצחית ועוררות        | אגוניסט אלפא-2A          |
| ראיות קליניות; תיווך עצבי ישיר נדיר          | כניסה וחזרה קצרות יותר; שחרור תקף   | $\phi$ , זיהוי מטא-קוגניטיבי וכללי שחזור | טיפול קוגניטיבי-התנהגותי |
| אין צורך בשינוי מוחי נמדד כדי שתהיה תועלת    | עלות כניסה נמוכה; פחות אובדן כוונה  | הקשר, מדיניות ודרישת יעד                 | אימון במיומנויות ארגון   |
| תלוי מודד וסביבה                             | אותות תקפים, חיזוק והתמדה           | איתות, מעבר וערך סביבתיים                | הדרכת הורים/בית ספר      |
| הטרוגני ותלוי שלב משימה                      | כניסה מהירה, שהייה; אולי שחרור אטי  | $r_t$ , סחף וערך היעד                    | תגמול או עניין           |
| חוסר שינה גם מחקה וגם מחמיר                  | שינוי רחב, במיוחד ביציאה ובהתאוששות | $h_t, a_t, Q_t$                          | שינה וצירקדיות           |
| תוצאה תפקודית אינה מחייבת סריקה              | פחות יציאה ללא "נרמול" עצבי         | קצב $p_t$ והמפוי $E_T$                   | צמצום הפרעות             |
| העליונות תלויה בתוצאה; המסדרון העצבי לא הוכח | השלמה בין רכיבים                    | התפלגות מצב מהירה ומדיניות נלמדת         | טיפול משולב              |

הטבלה היא מערכת תחזיות, לא אוסף אומדנים קיימים. היא מסבירה כיצד שלוש התערבויות יכולות לשפר אותן ציון תסמינים דרך מנגנונים שונים: שינוי התפלגות מצבים, שיפור מדיניות חזרה, או הפחתת קצב ההפרעות.

### "נרמול" אינו פונקציית המטרה

אם  $\mu_C$  הוא ממוצע קבוצת הייחוס:

$$(17.91) \quad J_{\text{norm}} = \|x - \mu_C\|^2,$$

בעוד מטרה תפקודית יכולה להיות

$$(17.92) \quad J_{\text{func}} = \mathbb{E}[\ell_T(Y)] + \rho \text{Risk}(Y) + \kappa \text{Burden}(u, I).$$

מזעור 17.91 אינו מבטיח מזעור 17.92. תצורה מפצה יכולה להיות רחוקה מן הממוצע אך יעילה יותר. לכן שינוי תרופתי מועיל המתרחק מכיוון "תקין" אינו פרדוקס; הוא מפריך את הבחירה בנקודת נורמה כמטרה אוטומטית.

### תיווך, מיתון ומנגנון

אם טיפול  $I$  משנה מתווך  $M$  ותוצאה  $Y$ , ההשפעה העקיפה הטבעית היא

$$(17.93) \quad \text{NIE} = \mathbb{E}[Y(1, M(1)) - Y(1, M(0))].$$

רנדומיזציה של הטיפול לבדה אינה מסירה ערבוב בין המתווך לתוצאה. מתאם בין שינוי בקישוריות לשינוי בתסמינים הוא קשר מוח-התנהגות נלווה לטיפול, לא מנגנון מוכח. מיתון שואל שאלה אחרת:

$$(17.94) \quad \mathbb{E}[Y | I, Z] = \beta_0 + \beta_I I + \beta_Z Z + \beta_{IZ} IZ.$$

$Z$  יכול להיות דינמיקה בסיסית, רגישות לתגמול, גיל או שינה.  $\beta_{IZ}$  מנבא תגובה שונה; הוא אינו מראה שהטיפול שינה את  $Z$ .

### 242 יכולת זיהוי: מתי המתמטיקה עשירה מן הנתונים

יהי  $\Theta$  אוסף פרמטרי הסחף, הקלט, הרעש, המדיניות והתצפית. יכולת זיהוי מבנית דורשת:

$$(17.95) \quad p(o_{1:N}, Y_{1:N} | \Theta_1) = p(o_{1:N}, Y_{1:N} | \Theta_2) \quad \forall (o, Y) \implies \Theta_1 = \Theta_2.$$

אם שתי קבוצות פרמטרים יוצרות אותה התפלגות נצפית, אף אומד לא יפריד ביניהן ללא מדידה או הפרעה חדשה. יכולת זיהוי מעשית שואלת אם נתונים סופיים ורועשים מצמצמים די את אי-הוודאות.

במערכת הלינארית  $y = Cx, \dot{x} = Ax$ :

$$(17.96) \quad \mathcal{O} = \begin{bmatrix} C \\ CA \\ CA^2 \\ \vdots \\ CA^{n-1} \end{bmatrix}.$$

יכולת תצפית מלאה דורשת  $\text{rank}(\mathcal{O}) = n$ . בדימות אנושי כמעט אין תצפית מלאה: fMRI מסוּן בזמן ותלוי בכלי דם; EEG/MEG סובל מבעיית היפוך; התנהגות דלת-ממדים; ודיווח עצמי נדגם לסירוגין. יש להפיץ את אי-הוודאות האחורית

$$(17.97) \quad p(x_{1:N}, \Theta \mid o_{1:N}, Y_{1:N})$$

אל תוך אומדן המעטפת והסיכונים. מסלול מפוענח יחיד אינו אמת ידועה.

#### ריבוי דרכים לאותה תוצאה וניווניות

מסלולים פנימיים שונים יכולים להפיק אותה הצלחה, וכישלון דומה יכול לנבוע מייצוג כלל חלש, עוררות נמוכה, מחשבה ספונטנית, שונות מוטורית, לכידה חושית או משקל תגמול שונה. זו בעיית היפוך. לכן דרושות הפרעות אקראיות: אותות, תגמול, סוגי הפרעה, זמן-במשימה ואתגר תרופתי. מנוחה פסיבית לבדה אינה מזהה מודל מעבר במשימה.

#### פרמטר אישי מול ממוצע קבוצתי

נניח:

$$(17.98) \quad \lambda_{U_i}(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta^T z_{it} + b_i), \quad b_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_b^2).$$

מקדם אבחנה ממוצע  $\beta_D$  יכול להתקיים לצד חפיפה עצומה ב- $b_i$ . מובהקות קבוצתית אינה מסווגת אדם. מודל שימושי קלינית יצטרך כיוול וערך החלטה ברמת האדם. תכנון אורכי אינטנסיבי מאפשר:

$$(17.99) \quad Y_{it} = \alpha_i + \beta_i X_{it} + \epsilon_{it}, \quad \beta_i \sim \mathcal{N}(\bar{\beta}, \sigma_\beta^2).$$

אם  $\sigma_\beta^2$  גדולה או סימני  $\beta_i$  שונים, מנגנון ממוצע מטעה.

#### אינווריאנטיות מדידה לאורך גיל וטיפול

אם

$$(17.100) \quad o_t = H_{g,m}(x_t) + \nu_t,$$

אז הבדל נצפה יכול לנבוע מ- $H_{g,m}$  ולא מן הדינמיקה החבויה. גיל משנה אנטומיה, צימוד נירוו-וסקולרי, תנועה ואסטרטגיה; תרופה יכולה לשנות אותות וסקולריים ופיזיולוגיים. מודל אורכי חייב לבדוק אינווריאנטיות או לכלול נתיבי מטריד.

#### אי-ודאות במחלקת המודל

HMM עם חמישה מצבים, אשכול חלונות עם שבעה ומודל רקורנטי יכולים לחלק אותם נתונים אחרת. אפשר למצע בין מודלים:

$$(17.101) \quad p(\Delta\Psi \mid D) = \sum_{m \in \mathfrak{M}} p(\Delta\Psi \mid D, m) p(m \mid D).$$

כאן  $\mathfrak{M}$  היא קבוצת מחלקות המודל המועמדות, והיא נבדלת ממרחב מצב התרופה  $\mathcal{M}$ . לפחות, המסקנה חייבת לשרוד אטלסים, קדם-עיבוד, מספרי מצבים, חלונות, צנזור וגולריזציה סבירים. רב-יקום אנליטי המהפך סימן הוא ראייה לכך שהממצא עדיין אינו יציב.

אין סריקה יחידה שיכולה לאמת את TSVE. נדרש רצף.

### שלב 1 – יעד תפקודי אמיתי

יש להגדיר  $\mathcal{A}_T$  מראש. המדד צריך להבחין בין ממוצע למעידות קשות, לכלול פשרת מהירות-דיוק, ולהיקשר לתפקוד. למשל:

$$(17.102) \quad g_T(Y) = w_1 \text{Accuracy} - w_2 \text{OmissionRate} - w_3 Q_{0.95}(RT) - w_4 \text{RuleBreaks},$$

עם משקלים שנקבעו לפני ניתוח וסוקלו כך שכל האיברים יתרמו ביחידת תועלת משותפת. בכתיבה, התקדמות ושחזור הקשר חשובים יותר מזמן תגובה.

### שלב 2 – דגימה צפופה בתוך האדם

יש לחזור על מפגשים לאורך מצב תרופתי, שינה, שעה, תגמול והפרעות; לסנכרן התנהגות, עיניים, פיזיולוגיה ומדידה עצבית בקצב מתאים. פירוק אפשרי של קצב היציאה הבלתי רצויה הוא:

$$(17.103) \quad \lambda_{U_i}(t) = \lambda_0(t) \exp [\alpha_i + \gamma_d(i,t) + \beta_m m_{it} + \beta_h h_{it} + \beta_r r_{it} + \beta_c c_{it}],$$

כאשר  $\lambda_0(t)$  הוא קצב בסיס משותף,  $\alpha_i$  דמוי-תכונה,  $\gamma_d$  תלוי-יום ושאר האיברים תלויי-מצב. הקווריאטים והמקדמים חייבים להפוך את המנבא שבתוך האקספוננט לחסר-ממדים.

### שלב 3 – הפרעות מתוכננות

יש להגריל אותות פנימיים-דמויי לכידה, תגמולים, מסיחים, התראות ואותות מעבר תקפים; להפריד אמפליטודה, תזמון, ערוץ ורלוונטיות. תגובת הדחף:

$$(17.104) \quad h_{yp}(\tau) = \frac{\delta \mathbb{E}[y(t + \tau)]}{\delta p(t)},$$

כך ניתן לבדוק אם קלט זהה מזיז יותר סמוך לגבול מעטפת.

### שלב 4 – מודלים מתחרים

יש להשוות מודל תכונה סטטי; פעילות או קישוריות ממוצעת; HMM/HSMM; מערכת לינארית מתחלפת; מערכת סטוכסטית לא-לינארית; סיכון יציאה יחיד מול שתי יציאות; ואופרטור נורמלי מול לא-מובל. ההערכה חייבת להתבצע מחוץ למדגם ששימש להתאמה:

$$(17.105) \quad \text{elpd} = \sum_{i=1}^N \log p(y_i | y_{-i}),$$

או ציון לוג אחר. יש לדווח כיול, הבחנה, אי-ודאות וערך מעשי — לא רק מובהקות.

### שלב 5 – אימות אירועי מחזור החיים

"יציאה" מפוענחת צריכה להקדים מעידה התנהגותית, דיווח מחשבה שאינה קשורה למשימה, הסטת מבט או אובדן כלל. "חזרה" צריכה לנבא שחזור הקשר, לא רק החלפת אשכול. נדרשת התכנסות בין מדדים מפני שגם תנועה ופיזיולוגיה יוצרות מעברים לכאורה.

### שלב 6 – חתימות התערבות סיבתיות

יש להשתמש במוצלב אקראי להשפעה תרופתית חריפה כאשר הדבר בטוח ומתאים; בקבוצות מקבילות ללמידה; בתכנון פקטוריאלי לשילוב; ובהערכה חוזרת עם ובלי מצב תרופתי חריף. יש להפריד מעורבות מטרה פרמקולוגית, שינוי דינמי, קוגניציה, תסמין, תפקוד והתמדה.

נאפשר למקדם להשתנות עם גיל:

$$(17.106) \quad \beta(a) = \sum_{j=1}^J \gamma_j B_j(a),$$

במקום להניח אפקט יחיד מילדות לבגרות. יש לבדוק אם מילון המצבים, מיפוי התצפית וחתימת התרופה אינווריאנטיים. כיוונים הפוכים לפי גיל הופכים זאת להכרחי.

### שלב 8 – תוקף אקולוגי

המבחן האחרון אינו יופייה של מפת מצבים. המודל צריך לנבא התחלה, התמדה, חזרה ומעבר בחיי יום-יום. דגימה אקולוגית יכולה לשאול מה הייתה המשימה, אם המטרה עדיין תקפה, אם הייתה נדידת מחשבות ומה נדרש לחזרה. חישה פסיבית חייבת להיות מינימלית, בהסכמה ומגינת פרטיות; אין להפוך את חיי האדם למעבדה מתמדת.

### 244 הדינמיקה שלפני מעידה: מה קורה רגע לפני שהקשב עוזב?

השאלה "מה קורה לפני מעידה?" חדה יותר מן השאלה "איזה אזור פעיל פחות ב-ADHD?". יהי  $t_L$  זמן מעידה שאומת התנהגותית. מיישרים ניסיונות כך ש- $t_L = 0$  ואומדים מבשר  $z(t)$  עבור  $t < 0$ . המועמדים כוללים ירידה ביציבות ייצוג כלל המשימה, שינוי בקישור בין רשת הבולטות לרשתות הבקרה ורשת ברירת המחדל, סחף עוררות המתבטא באישון, סמני שינה מקומית, עלייה בשארית המודל, התקרבות לגבול  $d_T \downarrow 0$ , עלייה בהגבר חולף, או היפוך ערך לטובת יעד מתחרה. מודל סיכון תלוי-זמן:

$$(17.107) \quad \lambda_U(t | \mathcal{F}_t) = \lambda_0(t) \exp [\beta_d d_T(x_t, c_t) + \beta_g \log G_H(t) + \beta_a a_t + \beta_r \Delta r_t + \beta_s s_t],$$

כאשר  $\Delta r_t, G_H(t) = \sup_{0 < \tau \leq H} \|\Phi(t+\tau, t)\|_2$  הוא יתרון הערך של יעד מתחרה, ו- $s_t$  הוא מדד מחשבה ספונטנית או שינה. יש לרשום מראש סימנים כאשר התאוריה מצדיקה זאת; גילוי תכונות גמיש מחייב אישור חיצוני. בהיעדר צנזור אפשר להעריך תחזית באמצעות ציון Brier תלוי-זמן:

$$(17.108) \quad \text{BS}(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\mathbf{1}\{\tau_{Ui} \leq t\} - \widehat{F}_{Ui}(t))^2,$$

כאשר קיים צנזור, יש להחליף את משוואה 17.108 באומד המשוקלל לפי ההסתברות ההפוכה לצנזור או באומד עקבי אחר. יש לדווח גם כיול של הסיכון החזוי.

חלופות צריכות להיכנס למודל. אם תנועה קודמת למעבר, האם היא ארטיפקט, התנהגות הצמודה למעידה, או שניהם? אם עוררות מסבירה את האפקט, יש לצמצם פרשנות רשתית. אם תגמול משנה ביצוע בלי לשנות מצב מפוענח, ייתכן שהמעטפת הוגדרה באופן שגוי. מודל טוב מתכווץ מול הסבר טוב יותר.

ייתכן שאין מבשר יחיד. מסלולי כשל שונים – שינה, מחשבה פנימית, לכידה חושית, אובדן כלל או ערך מתחרה – יכולים להסתיים באותה השמטה. ההטרונגניות עושה אפשרות זו מרכזית.

### 245 תחזיות מבחינות

TSVE מצדיקה את מורכבותה רק אם היא מנבאת מעבר למודלים פשוטים יותר.

### תחזית 1 – מחזור החיים ינבא יותר מציון קשב יחיד

כניסה, יציאה, חזרה ושחרור צריכים לשפר תחזית של תפקוד מעבר לציון תסמינים, ממוצע ביצוע ושונות זמן תגובה:

$$(17.109) \quad \Delta R_{\text{life}}^2 = R^2(Y_{\text{functional}} | L_T, Z) - R^2(Y_{\text{functional}} | S_{\text{ADHD}}, \bar{Y}, \text{Var}(RT), Z) > 0.$$

התוספת חייבת לשרוד נתוני חוץ ועונש על מורכבות.

## תחזית 2 — חומרת תסמינים דומה תסחיר פרופילים דינמיים שונים

בקרב אנשים מותאמים בציון התסמינים אמורים להופיע, באופן ניתן לשכפול, פרופילים של עלות כניסה גבוהה, סיכון יציאה גבוה, חזרה אטית או שחרור מסתגל נמוך. עליהם לנבא סוגי פגיעה ותגובות טיפול שונות. אם האשכולות אינם יציבים או אינם מוסיפים תוקף, אין להשתמש בהם כתתי-סוגים.

## תחזית 3 — תגמול ישנה את מסלול הכניסה והשהייה

תמריץ או עניין פנימי אמורים לשנות אצל חלק מן האנשים את קומיטור הכניסה, תפוסת המעטפת או  $\lambda_U$ , ולא רק את הפעילות הממוצעת. בפרופיל דמוי מיקוד יתר הם עשויים לשפר כניסה ושהייה אך לעכב שחרור. אם האפקט הוא גורם תועלת סקלרי אחיד בכל שלב, עקרון שתי היציאות נחלש.

## תחזית 4 — חתימת תרופה תהיה תלויה מדד, הקשר וזמן

חשיפה חריפה יכולה לשנות רכיבים מסוימים של  $\Psi$  בלי להזיז כל מדד עצבי לעבר ממוצע קבוצת ייחוס. הכיוון יכול להשתנות עם גיל, משימה, מנה ומצב בסיסי. אין להסיק שארגון מחודש מתמיד נוצר ממדידה חריפה.

## תחזית 5 — טיפול פסיכולוגי ואימון ארגוני ישנו בעיקר רכיבים תלויי-מדיניות

טיפול מיומנויות אמור לקצר כניסה או חזרה, לשפר מעבר בעקבות אות תקף, או להקטין את המחיר התפקודי של מעידות, גם אם אומדן ההגבר העצבי החריף אינו משתנה. אם נמצא שינוי עצבי, יש לבחון אותו כמתווך ולא להניחו.

## תחזית 6 — טיפול משולב יפיק השלמה ולא בהכרח חיבור פשוט

בתכנון פקטוריאלי, תרופה יכולה לשנות תפוסת מצב מוקדמת ואימון לשנות כללי חזרה ואיתות מתמשכים. השלמה פירושה כיסוי של רכיבי מחזור חיים שונים או מדיניות שנשארת לאחר הטיפול — לא רק אינטראקציה בציון כולל.

## תחזית 7 — המבשר למעידה יהיה תלוי-מצב

אותה הפרעה תזיק יותר סמוך לגבול מעטפת או בהגבר גבוה:

$$(17.110) \quad \lambda_U \propto \exp\{\beta_1 \|p\| + \beta_2 d_T + \beta_3 \|p\| d_T\}.$$

מודל של אינטראקציית הפרעה  $\times$  מצב צריך להביס מודל המשתמש רק בעוצמת ההפרעה.

## תחזית 8 — מנוחה לא תחליף דינמיקה במשימה

מנוחה יכולה לספק אילוץ מוקדם, אך מעברים בזמן משימה ומצבים שאומתו באמצעות ביצוע צריכים להוסיף תחזית. אם מנוחה לבדה מנבאת את כל רכיבי מחזור החיים באותה מידה, יש לצמצם את הדגש על הרכבה בזמן משימה.

## תחזית 9 — יהיו כמה תצורות בנות-קיימא, כולל פיצוי

ניסיונות מוצלחים צריכים להתפרש על קבוצה ולא להתכנס לנקודה אחת. חלק מן השינויים הקליניים המועילים יכולים להיות לא-“מנרמלים”. מודל קבוצתי צריך להביס מודל הכופה התכנסות לממוצע.

## תחזית 10 — מיקוד יתר ומוסחות יפרדו תחת אות מעבר תקף

$\lambda_A$  ו- $\lambda_U$  צריכים להיות בני-הפרדה ולהיקשר אחרת למיקוד יתר, אובדן זמן ומחיר תפקודי. אם שניהם נטענים על גורם התמדה יחיד בכל משימה והקשר, עקרון שתי היציאות אינו נתמך.

## תחזית 11 — התפתחות תשנה מעטפת ומיפוי תצפית

גיל אמור למתן מילון מצבים, מעברים וחתימות התערבות. הפוגה תסמינית יכולה לשקף הרחבת מעטפת, מדיניות נלמדת, דרך מפצה או התאמה סביבתית — לא בהכרח התכנסות לקונקטום ממוצע.

## תחזית 12 — אי-נורמליות חייבת להוסיף תחזית ספציפית

אחרי בקרה על יציבות ספקטרלית, קישוריות, מצב משימה, תנועה, פיזיולוגיה, עוררות, שינה, תסמינים ועוצמת הפרעה:

$$(17.111) \quad \Delta \text{elpd}_{\text{NN}} = \text{elpd}(M_{\text{base+NN}}) - \text{elpd}(M_{\text{base}}) > 0.$$

אם התוספת אינה משוכפלת, אין הצדקה אמפירית להשאיר את השערת האי-נורמליות ב-ADHD.

מורכבות אינה מקלט מפני ממצאים שליליים. התוצאות הבאות מחייבות החלשה, שינוי או דחייה:

| רכיב מוצע          | ממצא מפריך אפשרי                                                    | תגובה נדרשת                   |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| פירוק מחזור החיים  | כניסה, יציאה, חזרה ושחרור אינם מהימנים או גורם יחיד מנבא באותה מידה | לנטוש את הטענה הרב-ממדית      |
| מעטפת קבוצתית      | כל ההצלחות מתכנסות למצב נקודתי ומודל קבוצתי אינו מוסיף              | להעדיף את המודל הפשוט         |
| תלות בהקשר         | שינה, תגמול, אות וקושי אינם משנים את מיפוי מצב-ביצוע                | לצמצם את התלות בהקשר          |
| דינמיקה            | תכונות סטטיות וממוצעים מנבאים נתוני חוץ באותה מידה                  | לא לטעון ערך מוסף לדינמיקה    |
| שתי יציאות         | יציאה לא רצויה ומסתגלת חולקות סיכון יחיד ואינן נפרדות התנהגותית     | לדחות את העיקרון              |
| מיקוד יתר          | אין קשר יציב לעלות שחרור או חתימת משימה                             | להשאיר אותו כפנומנולוגיה בלבד |
| חתימות התערבות     | טיפול ומבנה סביבתי מפיקים אותה חתימה לאחר עוצמה מספקת               | לנטוש ספציפיות פרמטרית        |
| מסדרון למידה       | שינוי תרופתי אינו קודם או מתווך רכישת מיומנות ואין התמדה            | לדחות את המנגנון              |
| מושכים ומטא-יציבות | זמן שהייה אינו קשור להחלמה מהפרעה או למחסום מעבר                    | להפסיק לתרגם שהייה לעומק אגן  |
| אי-נורמליות        | האופרטור אינו מהימן או המדדים אינם מוסיפים תחזית                    | למחוק את השערת ADHD           |
| התפתחות            | פרמטרים ומיפוי תצפית אינם משתנים עם גיל                             | לפשט את המודל הרב-קני         |
| פרט                | פרמטרים בתוך אדם אינם מהימנים ואינם מנבאים אקולוגית                 | להגביל למחקר קבוצתי           |

מסגרת המסבירה כל תוצאה אפסית באמצעות "מורכבות חבויה" אינה מדעית. מורכבות מוצדקת רק אם היא משפרת כיוול, תחזית, הסבר סיבתי או בחירת התערבות תחת אימות חיצוני.

## בקורות שליליות

נדרשות משימות שאינן קשורות לתצורה המשוערת; ערוצי הפרעה שלא אמורים להתיישר עם הגבר גבוה; תנאי דמה תואמי-ציפיה; קבוצות השוואה קליניות עם חרדה, דיכאון, PTSD, אוטיזם, חוסר שינה או השפעת חומרים; נתונים מדומים עם אופרטור ידוע; רנדומיזציה מופע או סדר-זמן; כמה מסלולי קדם-עיבוד וספי תנועה; וקווי בסיס המשתמשים בתסמינים ובהתנהגות בלבד.

אם החתימה מופיעה בכל עיפוף או מצוקה, היא עשויה להיות מנגנון ויסות טרנס-דיאגנוסטי ולא ADHD. גם זה ממצא חשוב, אך הטענה האבחונית חייבת להתכווץ.

## 247 גבולות אתיים וקליניים

### TSVE אינה אבחנה

אבחנת ADHD נשענת על תסמונת התפתחותית, פגיעה, עדויות מכמה הקשרים ואבחנה מבדלת. המעטפת אינה מבדילה לבדה בין ADHD לבין חוסר שינה, דיכאון, חרדה, PTSD, הפרעה דו-קוטבית, אוטיזם, השפעת חומרים, מחלה רפואית או עומס סביבתי. בעיית מעבר יכולה להיות טרנס-דיאגנוסטי.

### קיימות תלויה בערך ובמשימה

מכילים בחירה נורמטיבית. מי מגדיר הצלחה? מקום עבודה יכול לייצר הפרעות שמקטינות את המעטפת של כמעט כולם. בית ספר יכול לתגמל ישיבה במקום למידה. משפחה יכולה לראות עיסוק יצירתי עמוק כבעיה מפני שאינו נוח. כל שימוש בסף חייב לצוין איזו מטרה מקודמת ומה הנטל.

### הבדל אינו פגם בכל קואורדינטה

מרחק ממוצע קבוצת ביקורת אינו בהכרח רע. רשת ברירת המחדל תומכת בזיכרון, סימולציה, תכנון ועצמי. גמישות יכולה להציל אסטרטגיה; יציבות יכולה להפוך להתמד יתר. הערכה אנושית עוסקת בהתאמה למטרה, בטיחות, תפקוד ומחיר סובייקטיבי — לא בציות לקונקטום ממוצע.

### סיכון לשימוש לרעה

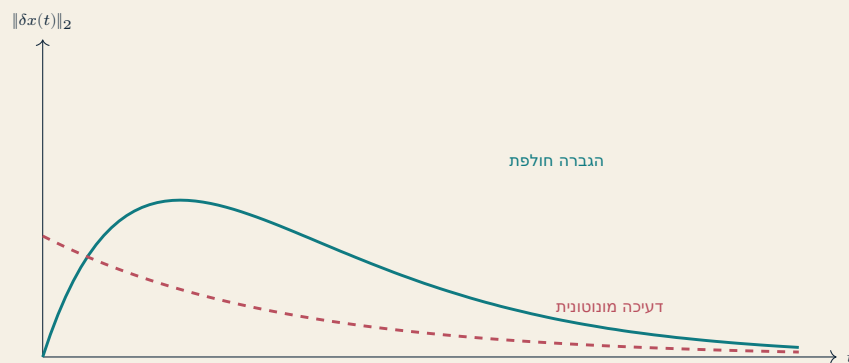
חיזוי מעידה בחינוך, עבודה, ביטוח או נהיגה יכול להפוך לציון מוסרי ביולוגי. לפני כל שימוש אישי יידרשו תיקון חיצוני, בדיקת הוגנות, תקשורת אי-ודאות, ממשל והגבלה של שימוש משני. אומדן מצב אינו רישיון למעקב.

### טיפול הוא החלטה קלינית ואישית

המשוואות אינן בוחרות תרופה או פסיכותרפיה. להתערבויות ראיות, זמני הופעה, סיכונים, ניטור, נגישות והעדפות שונים. ירידה בתסמין אינה החלמה מלאה. החלטה טיפולית שייכת לאדם ולאיש מקצוע מוסמך.

ביצוע לא עקבי אינו הוכחה לאדישות, עצלות או היעדר אינטליגנציה. כאשר כניסה ושהייה משתנות עם הקשר, תגמול, שינה, הפרעה והתפתחות, אין לקרוא אופי מתוך התנהגות יחידה. התגובה המדויקת אינה אשמה וגם לא רומנטיזציה; היא סקרנות לגבי התנאים, המחירים והתמיכות.

ערכים עצמיים יציבים יכולים להתקיים לצד צמיחה חולפת



מתמטיקה מושגית בלבד—אין כיום אמידה ישירה של אופרטור ADHD המבססת מנגנון זה.

## 248 מסקנה בחמש שכבות ראייה

### ראיות מבוססות

ADHD היא הפרעה התפתחותית הטרוגנית המוגדרת קלינית, עם תרומה גנטית ניכרת ומודולציה סביבתית. מדעי הרשתות אינם מזהים אזור שבור אחד או "רשת חיובית למשימה" אחת. רשת ברירת המחדל היא אדפטיבית. התנהגות מכוונת-מטרה מגייסת תצורות משתנות של רשת הבקרה המצחית-קודקודית, רשתות הקשב הגבית והגחוניות, רשת הבולטות, הרשת הצינגולו-אופרקולרית, מערכות קורטיקו-סטריאטליות, תלמו-קורטיקליות, מוחוניות, חושיות, מוטוריות ותליות-זיכרון. בחלק ממדגמי ADHD נמצאו הבדלים במדדים דינמיים; האפקטים קטנים, תלויי שיטה וחסרי ייחוד אבחוני. תגמול משנה לעתים ביצוע וגיוס. תרופות משנות מדדי רשת מסוימים בלי להצדיק "נרמול מוח" גורף. טיפול פסיכו-חברתי יכול לשפר תפקוד גם כאשר התיווך העצבי אינו ידוע.

### פרשנות נתמכת

ADHD יכולה לכלול קושי בוויסות ההקצאה, הייצוב והמעבר של קוגניציה בין תצורות מבוזרות. התיאור מכיל ביצוע משתנה, תלות בבולטות ובתגמול, נדידת מחשבות, תזמון, התחלה והתמדה עזה בלי להפוך אותם לכוח רצון. אין הוא פתופיזיולוגיה יחידה.

### סינתזה מתקבלת על הדעת

תרופה, טיפול פסיכולוגי, שינה, תגמול וסביבה עשויים לפעול בשכבות שונות. תרופה יכולה לשנות הגבר, רעש, ערך ותפוסה. טיפול ואימון ארגוני יכולים לשנות כללי כניסה, זיהוי, חזרה ושחרור. סביבה משנה תנאי התחלה, קצב הפרעות ודרישות. שילוב עשוי להיות משלים מפני שזמינות מצב ומדיניות נלמדת הן משתנים שונים. הגשרים טרם נאמדו כמערכת אחת.

### השערת Flow Hijacked

מעטפת הקיימות מציעה שמשימה נתמכת בידי כמה תצורות, ושפגיעה יכולה להופיע בכניסה, שהייה, התאוששות או שחרור. עקרון שתי היציאות מפריד פגיעות ליציאה לא-רצויה מיכולת לעזוב לאחר אות תקף. ההשערה הנוספת היא שאופרטור מכוון לא-נורמלי יכול להגביר זמנית הפרעות מסוימות גם כשערכי העצמיים יציבים. אין לכך ראיה ישירה ב-ADHD.

### שאלה פתוחה

האם רכיבי מחזור החיים משוכפלים בתוך אדם לאורך ימים? האם הם מנבאים חיים אמיתיים מעבר לתסמינים? מה קורה לפני מעידה? אילו שינויים מתווכים תרופה חריפה, למידה פסיכותרפית מתמשכת או שילוב? האם מיקוד יתר הוא סיכון שחרור נמוך, מנגנון אחר או כמה מנגנונים? האם שינוי התפתחותי הוא "נרמול", פיצוי או התאמה? האם אי-נורמליות מוסיפה תחזית לאחר בקורות קפדניות?

האם ADHD היא "חסר קשב"? הביטוי לווד שכבה נראית: קושי מתמשך להפנות ולשמר קשב במקום שבו החיים דורשים זאת. אך הוא אינו התיאור העמוק ביותר.

התיאור העמוק שואל אם ניתן להקצות קוגניציה למטרה, להרכיב תצורה תומכת משימה, לייצבה, לעמוד בהפרעה, לזהות יציאה, לשחרר את ההקשר ולשחרר את התצורה כאשר המטרה משתנה. תגמול, בולטות, קטכולאמינים, שינה, התפתחות, למידה וסביבה משנים כל אחד מן השלבים. אין "רשת משימה" אחת הנדלקת בזמן שרשת ברירת המחדל כבויה; יש תיאום תצורות בזמן.

TSVE הופכת את התיאור לתכנית מחקר. היא אינה קובעת שלכל אדם עם ADHD מעטפת צרה, מושך רדוד, רעש גבוה או אופרטור לא נורמלי. היא קובעת שאלו השערות נפרדות. היא דורשת מדידה של כניסה, שהייה, תגובה להפרעה, חזרה ושחרור תקף; היא מאפשרת כמה פתרונות עצביים בני-קיימא; והיא שואלת איזה פרמטר שינתה כל התערבות, באיזה קנה זמן, עבור איזו תוצאה ובאיזה הקשר.

מבחינה אנושית, אין לבחור בין "אין לו קשב" לבין "הוא הצליח להתרכז ולכן אין בעיה". היכולת יכולה להיות קיימת בעוד השליטה בפריסתה יקרה ולא יציבה. תרופה יכולה לשנות הסתברויות בלי ללמד אסטרטגיה. פסיכותרפיה יכולה ללמד אסטרטגיה בלי למחוק פגיעות התפתחותיות. שינוי סביבה יכול לשפר חיים בלי "לנרמל" מוח.

לכן הניסוח המדעי המותנה הוא: **ניתן להגן על תיאור ADHD כקושי בוויסות ההקצאה, הייצוב, המעבר, ההתאוששות והשחרור של קוגניציה בין תצורות עצביות מתחרות; ואולם TSVE היא פורמליזציה מקורית שטרם תוקפה.** ערכה יקבע לפי תחזית, ניסויים מבחינים, עמידה בראיות נגדיות ואפשרות אמיתית להפרכה.

## מפתח המשוואות והסימנים 250

| מעמד                           | הגדרה                                   | אובייקט                   |
|--------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|
| בחירת מודל                     | מצב רציף חבוי רלוונטי למשימה            | $x_t$                     |
| הגדרה תפקודית ונורמטיבית       | מסלולי תוצאה קבילים                     | $\mathcal{A}_T$           |
| אומדן מוצע                     | הסתברות מותנית לביצוע קביל              | $v_T^x(x, c, t)$          |
| מעטפת TSVE                     | קבוצת-העל $\{x : v_T^x \geq q\}$        | $\mathcal{V}_T^x$         |
| הרחבת תורת בקרה                | מצבים בני-קיימא תחת מדיניות מותרת כלשהי | $Viab_T$                  |
| משתנה מחזור חיים מוצע          | זמן ההגעה הראשון למעטפת אחרי אות        | $\tau_{entry}$            |
| משתנה מוצע                     | סיכון רגעי ליציאה בלתי רצויה            | $\lambda_U$               |
| משתנה מוצע                     | זמן חזרה אחרי יציאה                     | $\tau_{return}$           |
| משתנה מוצע                     | סיכון רגעי ליציאה תקפה אחרי אות         | $\lambda_A$               |
| משתנה מוצע                     | עוכב עד מצב בר-קיימא של המשימה הבאה     | $\tau_{switch}$           |
| השערת Flow Hijacked            | סלקטיביות בין יציאה מסתגלת ללא-רצויה    | $\mathcal{S}_{exit}$      |
| אובייקט סטטיסטי                | מצב בדיד ב-HMM/HSMM                     | $S_k$                     |
| אופרציונליזציה אחת למטא-יציבות | שונות בממד סדר מופעי                    | $M_{sync}$                |
| אובייקט בתורת הבקרה            | גרמיאן יכולת בקרה באופק סופי            | $W_c(T_f)$                |
| לא מאמץ סובייקטיבי             | קלט מודלי מזערי לנקודה או קבוצה         | $E_{min}$                 |
| לא קישוריות סטטית              | אופרטור טנגנציאלי מקומי ומכוון          | $A_T(t)$                  |
| אובייקט בתורת מערכות           | הגברה מרבית לזמן סופי                   | $G(t)$                    |
| החלת ADHD לא נבדקה             | הגבר חולף מרבי                          | $G_{max}$                 |
| אובייקט מתמטי                  | אופרטור רוזלבנט                         | $\mathcal{R}(i\omega; A)$ |
| אובייקט מתמטי                  | פסאודו-ספקטרום ברמת $\varepsilon$       | $\Lambda_\varepsilon(A)$  |
| שכבה מנגנונית מוצעת            | פרמטרי מדיניות נלמדת                    | $\phi_t$                  |
| שכבה מוצעת                     | פרמטרים התפתחותיים אטיים                | $\theta_d$                |
| השערת Flow Hijacked            | חתימת התערבות                           | $\Psi$                    |

## פירוש מודרך של מעטפת הקיימות

נחשוב על משימה קונקרטית: הכנה ושליחה של דוח מדויק עד מועד קבוע, כאשר הודעות, מחשבות פנימיות, עייפות ומחויבות נוספת מתחרות על הבקרה. קבוצת התוצאות הקבילות צריכה לציין יותר מן המשפט "עבד על הדוח". אפשר לדרוש מסמך נכון, ללא השמטה קריטית, שנשלח בזמן ובעלות נסבלת. האופק כולל התחלה, עבודה מתמשכת, הפרעה, חזרה ושחרור סופי. חוק ההפרעות מתאר מתי הודעות או אירועים פנימיים מופיעים; המדיניות הקבילה מתארת אמצעי בקרה הזמינים באמת, כגון השתקת התראות, שימוש ברשימת בדיקה, הפסקה מתוכננת או קבלת תרופה.

מעטפת הקיימות היא קבוצת המצבים החבויים שמתוכם ביצוע מספק נשאר סביר דיו בתנאים הללו. טיפול אינו חייב להיזק כל משתנה עצבי אל ממוצע האוכלוסייה. הוא עשוי להרחיב את הקבוצה בתי-הקיימא, לקצר זמן מעבר ראשון אליה, להפחית סיכון ליציאה בלתי רצויה, לצמצם אנרגיית בקרה או להאיץ כניסה מחדש. אסטרטגיה פועלת באמצעות שינוי המדיניות; התאמה סביבתית מחלישה את ההפרעה; תגמול משנה את הגבול;

ולמידה משנה פרמטרים איטיים. אלה חתימות התערבות שונות.

עקרון שתי היציאות מונע טעות של זיהוי מיקוד יתר עם בקרה מושלמת. הישגות בדוח כאשר הוא רלוונטי ועזיבתו לאחר שהושלם הן פעולות שונות. מערכת יכולה להתנגד למסיחים אך להשתחרר באיטיות, או לעבור בקלות אך לא להגן על המשימה. לכן המודל מנבא לפחות שני קצבי יציאה ולא ציון כללי אחד של גמישות.

זהו עדיין פירוש של Hijacked Flow ולא ממצא אמפירי. המצב החבוי אינו נצפה ישירות, וקישוריות בדימות אינה המעטפת עצמה. בדיקה דורשת מדדי ייצוג תפעוליים, ספים שנרשמו מראש, דגימה חוזרת בתוך האדם, מודלי בסיס מתחרים ותוצאות מחוץ למעבדה. אם מדדי המעטפת אינם מוסיפים ניבוי אמין או אינם מבחינים בין מעבר מסתגל למעבר בלתי רצוי, יש לתקן את המסגרת או לדחות אותה.

## עוגני ראיות: השפעה אינה מהימנות · 1/2

מספרי ציטוטים הם כלי גילוי מתוארך, לא ציון איכות. כל טענה בהרצאה עדיין מדורגת לפי תכנון, ישירות, שחזור, עדכניות וראיות נגדיות.

1. **Maurizio Corbetta (2002)** — Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. DOI 10.1038/nrn755; 13,157 citations
2. **Marcus E. Raichle (2001)** — A default mode of brain function. DOI 10.1073/pnas.98.2.676; 12,505 citations
3. **B.T. Thomas Yeo (2011)** — The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. DOI 10.1152/jn.00338.2011; 10,055 citations
4. **Randy L. Buckner (2008)** — The Brain's Default Network. DOI 10.1196/annals.1440.011; 9,983 citations
5. **Michael Fox (2005)** — The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. DOI 10.1073/pnas.0504136102; 8,923 citations
6. **Jonathan D. Power (2011)** — Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.10.018; 7,963 citations
7. **William W. Seeley (2007)** — Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. DOI 10.1523/jneurosci.5587-06.2007; 7,645 citations
8. **Russell A. Barkley (1997)** — Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD.. DOI 10.1037/0033-2909.121.1.65; 7,355 citations
9. **Vinod Menon (2010)** — Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. DOI 10.1007/s00429-010-0262-0; 5,767 citations
10. **Jonathan D. Power (2011)** — Functional Network Organization of the Human Brain. DOI 10.1016/j.neuron.2011.09.006; 4,480 citations
11. **Steven E. Petersen (2012)** — The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. DOI 10.1146/annurev-neuro-062111-150525; 3,499 citations
12. **The MTA Cooperative Group (1999)** — A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD.. DOI 10.1001/archpsyc.56.12.1073; 3,393 citations
13. **Nico U.F. Dosenbach (2007)** — Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. DOI 10.1073/pnas.0704320104; 2,769 citations
14. **Ditte Demontis (2018)** — Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. DOI 10.1038/s41588-018-0269-7; 2,354 citations
15. **Philip Shaw (2007)** — Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. DOI 10.1073/pnas.0707741104; 1,855 citations
16. **Stephen V. Faraone (2021)** — The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. DOI 10.1016/j.neubiorev.2021.01.022; 1,519 citations
17. **Samuele Cortese (2018)** — Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis.. DOI 10.1016/s2215-0366(18)30269-4; 1,401 citations

**מפתח קריאה לעמוד העוגנים.** המאמרים בעמוד זה אינם ממלאים אותו תפקיד. עבודות על רשת ברירת המחדל, קשב, בולטות וארגון פונקציונלי מספקות את המפה המושגית שבתוכה נשאלת שאלת ADHD; הן אינן מחקרי מקרה-ביקורת על ההפרעה. מודלים קליניים של עיכוב, דיחוי ותגובות ספונטניות מנסחים מנגנונים מתחרים שצריך לבדוק, ולא רשימת ליקויים החלה על כל אדם. מחקרי גנטיקה והתפתחות מתארים התפלגויות ומסלולים קבוצתיים; הם אינם מאפשרים להסיק אבחנה או עתיד ממוח יחיד.

גם בתוך אותה משפחת מקורות יש מדרג. אטלס רשת גדול יכול לספק הגדרה משוחזרת יותר ממחקר ADHD קטן, אך תוקפו אינו מועבר אוטומטית לאפקט הקליני. מטא-אנליזה יכולה להעריך דפוס ממוצע ובו בזמן לרשת את ההטיות וההטרוגניות של המחקרים שנכללו. ניסוי אקראי יכול לזהות השפעה תחת פרוטוקול מוגדר, אך אינו מוכיח תיווך עצבי או תוצאה ארוכת טווח. הקריאה הנכונה מחברת כל מקור לחוליה שהוא באמת מודד.

לכן העוגנים משמשים כצמתים לרשור ציטוטים: אחורה אל המקור המכונן, קדימה אל שחזורים ועדכונים, ולצדדים אל תוצאות אפס וביקורת שיטתית. חשיבותם בהרצאה נובעת מן היכולת לארגן שאלה מורכבת, לא מן האפשרות להכריע אותה בשמם בלבד.

בכל שימוש יש לומר בקול איזה חץ בשרשרת נתמך ואיזה חץ נשאר היסק. כך הקהל אינו נדרש לבחור בין אמון עיוור לדחייה גורפת, אלא מקבל דרך לקרוא את הראיה לפי תפקידה.

מספרי ציטוטים הם כלי גילוי מתוארך, לא ציון איכות. כל טענה בהרצאה עדיין מדורגת לפי תכנון, ישירות, שחזור, עדכניות וראיות נגדיות.

1. **Stephen V. Faraone (2015)** — Attention-deficit/hyperactivity disorder. DOI 10.1038/nrdp.2015.20; 1,386 citations
2. **Stephen V. Faraone (2018)** — Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. DOI 10.1038/s41380-018-0070-0; 1,346 citations
3. **Brooke S. G. Molina (2009)** — The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study.. DOI 10.1097/chi.0b013e31819c23d0; 1,182 citations
4. **Frank P. Bymaster (2002)** — Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder.. DOI 10.1016/s0893-133x(02)00346-9; 1,143 citations
5. **Samuele Cortese (2012)** — Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies. DOI 10.1176/appi.ajp.2012.11101521; 1,080 citations
6. **Martine Hoogman (2017)** — Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. DOI 10.1016/s2215-0366(17)30049-4; 912 citations
7. **Edmund Sonuga-Barke (2007)** — Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis.. DOI 10.1016/j.neubiorev.2007.02.005; 900 citations
8. **Edmund Sonuga-Barke (2002)** — Psychological heterogeneity in AD/HD—a dual pathway model of behaviour and cognition. DOI 10.1016/s0166-4328(01)00432-6; 900 citations
9. **Nora D. Volkow (1998)** — Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate.. DOI 10.1176/ajp.155.10.1325; 893 citations
10. **Timothy E. Wilens (2003)** — Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature.. DOI 10.1542/peds.111.1.179; 875 citations
11. **F. Xavier Castellanos (2008)** — Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder.. DOI 10.1016/j.biopsych.2007.06.025; 871 citations
12. **Dirte Demontis (2023)** — Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. DOI 10.1038/s41588-022-01285-8; 804 citations
13. **Nora D. Volkow (2001)** — Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain.. DOI 10.1523/jneurosci.21-02-j0001.2001; 769 citations
14. **Min Wang (2007)** — Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex.. DOI 10.1016/j.cell.2007.03.015; 683 citations
15. **Paul Lichtenstein (2012)** — Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality.. DOI 10.1056/nejmoa1203241; 621 citations
16. **James M. Shine (2019)** — Human cognition involves the dynamic integration of neural activity and neuromodulatory systems. DOI 10.1038/s41593-018-0312-0; 593 citations
17. **MTA Cooperative Group (2004)** — National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder.. DOI 10.1542/peds.113.4.754; 593 citations

**כיצד משתמשים בעוגנים אלה.** השפעה ומהימנות הן שני צירים שונים. מספר ציטוטים מצטבר עם גיל המאמר, גודל התחום, נגישות, מחלוקת ושימוש חוזר כמקור מקובל. הוא מזהה עבודות שעיצבו את השפה המדעית, אך אינו מגלה אם האפקט גדול, אם התכנון נטול הטיה או אם התוצאה שרדה עיבוד מודרני ושחזור. תאוריה מצוטטת מאוד יכולה להישאר הכרחית מבחינה היסטורית גם לאחר שחלק מתחזיותיה האמפיריות סויגו.

לכן ההרצאה מצמידה לכל עוגן לפחות ארבעה בני-לוויה: המבחן הישיר החזק ביותר, סינתזה עדכנית, סתירה או מגבלה רצינית, ועדכון התפתחותי או טיפולי כאשר הוא רלוונטי. מאמרי רשת מכוננים מגדירים אובייקטים כגון מערכות ברירת מחדל, בקרה, קשב ובולטות; הם אינם מוכיחים לבדם חריגה ב-ADHD. ניסוי טיפול מרכזיים מבססים ניגוד במסגרת הפרוטוקול וחלון המעקב שלהם; הם אינם משיבים אוטומטית על סיבתיות לאורך החיים או על תיווך עצבי.

למאמרי חזית חדשים הבעיה ההפוכה. הם עשויים להשתמש במדגמים חזקים יותר, בשיטות דינמיות או בתכנון תרופתי אקראי, אך טרם היה להם זמן לצבור ציטוטים. הם נשמרים כאשר הם משנים היסק חזק, מסומנים בפער ציטוטי ונקראים לצד רישום מוקדם, גודל מדגם, ריבוי בדיקות, בקרת תנועה ושחזור בלתי תלוי. מדיניות דו-צדדית זו מונעת מיוקרה להחליף תכנון ומעדכניות להחליף אישור.

בהרצאה המדוברת עוגן מקבל הדגשה רק כאשר הוא מבהיר את הטענה הנאמרת באותו רגע. על הקהל לשמוע אם המאמר היסטורי, ראיה ישירה, סינתזה, סתירה או מחולל השערה. תפקיד מפורש כזה אינפורמטיבי יותר מרשימת שמות, ומאפשר תיקון מדעי מאוחר בלי לפרק את כל הסיפור.

התוצאה המעשית היא יומן טענות ולא סולם יוקרה. כל משפט בעל השלכה מקושר למקור המתאים ביותר, לסיבה שהמקור מתאים לשאלה, לאי-הוודאות העיקרית ולראיה שתשנה את הניסוח. מספרי ציטוטים נשארים גלויים מפני שהיסטוריה אינטלקטואלית חשובה, אך הם אינם קובעים את דרגת הביטחון. ניסוי אקראי חדש ומועט ציטוטים עשוי לשאת משקל סיבתי רב יותר בשאלת טיפול צרה מאשר סקירה מפורסמת; אטלס מצוטט מאוד יכול להגדיר רשת בלי לומר דבר על אבחנה. עמודי העוגנים שומרים את שתי העובדות יחד.

בדיקת עבודה פשוטה שואלת אם הסרת הציטוט המפורסם תשנה את עוצמת הראיה של הטענה. אם כן, דרוש מקור ישיר יותר או ניסוח צר יותר. אם לא, המאמר הקלאסי יכול להישאר כהיסטוריה, בעוד הנטל ההיסקי נישא בידי הראיה המתאימה לשאלה. בדיקה נוספת שואלת אם המאמר החדש באמת משנה החלטה או רק משתמש בשיטה עדכנית. כך נמנעים הן פולחן קנון והן מדרף אוטומטי אחר חדשנות.

הכלל האחרון הוא סימטרי: ממצא חדש אינו מבטל קנון בגלל תאריך בלבד, וקנון אינו מבטל ממצא אפס בגלל מוניטין. שינוי בניסוח נקבע בידי התאמה לשאלה, איכות התכנון, דיוק, שחזור והצטברות של ראיות שאינן תלויות זו בזו.

כל סמל מקבל אינדקס של משימה  $T$ , אדם  $i$  וזמן  $t$  כאשר אי-אפשר להגן על הנחת אי-תלות. המצב המהיר הוא  $x_t \in \mathbb{R}^n$ ; ההקשר הנצפה הוא  $c_t$ ; קלט הבקרה הוא  $u_t$ ; ההפרעה היא  $p_t$ ; והפרמטרים ההתפתחותיים והנלמדים האטניים הם  $\theta_d$  ו- $\phi_t$ . מודל תקף מבחינת יחידות רק כאשר לשני אגפי כל משוואה אותן יחידות. אנרגיית בקרה היא פונקציונל מתמטי, לא הוצאה מטבולית שנמדדה.

**פירוש ואמידה.** כלל האינדקסים מונע טעות קטגוראלית קלה לביצוע אך משמעותית. פרמטר שנאמד בתנאי מעבדה אחד אינו רשאי להפוך בשקט לתכונה של האדם בכל משימה. לדוגמה, עלות כניסה שנאמדת במשימה דחוייה ודלת תגמול עשויה להשתנות תחת משוב מיידי, חוסר שינה, תרופה או רמז חיצוני. גם היחידות מאלצות להצהיר על בחירות מדידה: חביון התנהגותי נמדד בזמן, הסתברות חסרת ממד, ציון שאלון הוא סודר אלא אם מצדיקים הנחה חזקה יותר, וקואורדינטה הנגזרת מאות BOLD אינה ריכוז של מוליך עצבי. לכן לכל רכיב של  $x_t$  דרושים סולם מדידה, רזולוציה זמנית, מודל אי-ודאות והנחות אי-תלות צפויות. נרמול חסר ממד עשוי לסייע בחישוב, אך יש לשמור את גורמי הסולם כדי ששינוי באנרגיית המודל לא יוצג כשינוי ידוע במאמץ הסובייקטיבי או במטבוליזם מוחי. למתמטיקה יש ערך מסביר רק כאשר המיפוי מן הסמלים אל התצפיות נשאר גלוי.

**משמעות חשובית.** שלב מעשי של שינוי קנה מידה מתחיל בבחירת גדלים אופייניים  $u_0, x_0, t_0$  ו- $p_0$ , ובהגדרת  $\tilde{p} = p/p_0$  ו- $\tilde{u} = u/u_0$ ,  $\tilde{x} = S_x^{-1}x$ ,  $\tilde{t} = t/t_0$ . קבוצות חסרות ממד מגלות אילו אפקטים ניתנים להשוואה בין משימות. אם קבוע התאוששות  $\kappa$  נמדד ביחידות  $s^{-1}$ , אז  $\kappa t_0$ —ולא  $\kappa$  לבדו—קובע התאוששות ביחס לקנה הזמן של המשימה. יש ללמוד את הסולמות בנתוני האימון ולקבע אותם לפני תיקוף. אחרת הנרמול עלול לדלוף מידע קבוצתי, להגדיל הפרדה מלאכותית או להפוך סטייה ייחודית לאדם לקואורדינטה כללית של ADHD.

**בדיקות פורמליות ומקרי כשל.** ביקורת מתחילה בטבלת סמלים הכוללת תחום, יחידות, מרווח דגימה, טרנספורמציה והרמה שבה מותרת שונות. אם  $x_{iTt}$  מתוקן בנפרד בכל משימה, הבדלים בין משימות הוסרו מעצם הבנייה; אם התקנון גלובלי, הרכב אתר וגיל עלול לשלוט. לכן יש ללמוד פרמטרי קנה מידה בתוך כל קפל אימון ולשמור את המיפוי ההפוך. ביקורת שנייה בודקת פרמטריזציה מחדש. אם הכפלת קואורדינטה חבויה ב- $a$  וחלוקת הטעינה שלה ב- $a$  אינן משנות את חוק התצפית, הסולם אינו מזוהה ללא אילוץ. גם הבדל ב"אנרגיית בקרה" יכול לנבוע מ- $B_T$ , ממטריקת המצב, מקבוצת היעד או מן האופק. דיווח על סקלר יחיד מסתיר תלויות אלה. ניתוח רגישות צריך לשנות סולמות ומטריקות סבירים ולבדוק אם דירוגים, ניגודי טיפול ותחזיות כשל נשמרים. אם לא, התוצאה שייכת לייצוג שנבחר ולא לתכונה יציבה של ויסות קוגניטיבי.

בדיקת ממדים קצרה כותבת  $[x_j] = T^{-1}$  ו- $[t] = T^{-1}$ , ואז דורשת  $[f_j] = X_j T^{-1}$ ,  $[B_{jk}u_k] = X_j T^{-1}$  ו- $[E_{j\ell}p_\ell] = X_j T^{-1}$ . מאחר ש- $[dW_t] = T^{1/2}$ , נדרש  $[\Sigma_{jk}] = X_j T^{-1/2}$ . תקנון יכול להסתיר הפרה של הכלל, אך היא תופיע כאשר מרווח הדגימה משתנה. קוד עקבי ביחידות צריך להמיר שניות למילישניות, להמיר את הפרמטרים בהתאם ולשמר את התחזיות הפיזיקליות.

משמעת אינדקסים מספקת מבחן מקביל. השמטת  $i$ , משימה  $T$  או מפגש  $s$  מניחה חילופיות ברמה הזאת. יש להצדיק את ההנחה באמצעות בדיקות אינווריאנטיות או לייצגה היררכית, למשל  $\theta_{iT} = \mu + \alpha_i + \beta_T + \gamma_{iT}$ . סמל קצר אינו רשות לאגם הקשרים שאינם תואמים. קבוצת האינדקסים היא חלק מן המודל וצריכה להופיע בהגדרת כל גודל נאמד.

התהליך המבוקר הזמני הוא

$$dx_t = f_T(x_t, c_t, \theta_d, m_t, a_t, r_t, h_t)dt + B_T u_t dt + E_T p_t dt + \Sigma_T dW_t.$$

המדידות מקיימות  $o_t = H(x_t, c_t) + \nu_t$ . לא  $x_t$  ולא  $H$  מזוהים באמצעות פרצלציה של fMRI בלבד. מספיקות המצב, קצב הדגימה, אי-תלות וסקולרית, תוקף המשימה ושגיאת המדידה הן הנחות מפורשות.

**פירוש ואמידה.** משוואת המצב מפרידה בין ארבעה תפקידים שהסבר מילולי רגיל נוטה לעררב. הסחיפה מתארת כיצד המערכת תפתח תחת המשימה וההקשר הנוכחיים;  $B_T u_t$  מייצג קלטי בקרה שנכללו במודל;  $E_T p_t$  מייצג הפרעות;  $\Sigma_T dW_t$  מייצג שונות סטוכסטית בקנה המידה שנבחר. החלוקה זמנית, מפני שאותו אירוע יכול להיות נשלט ברמה אחת וחיצוני ברמה אחרת. התרעה בטלפון היא הפרעה חיצונית, ואילו השארת הטלפון מול העיניים היא מדיניות איטית יותר. מפת התצפית  $H$  חשובה באותה מידה: זמן תגובה, מבט, EEG, דימות ודגימת חוויה חושפים הטלים שונים של התהליך החבוי ובקצבי דגימה שונים. מחקר שניתן להגן עליו יתאים כמה מודלי תצפית, יבחן אם המסקנות שורדות הנחות המודינמיות ומדידתיות סבירות, ויתקף את הקואורדינטות החבויות מול התנהגות שלא שימשה לבנייתן. ללא משמעת זו, מסלול מרשים עלול לתאר את ההטלה של החוקר יותר מאשר את הדינמיקה הקוגניטיבית של המשתתף.

**משמעות חישובית.** כאשר התצפיות בדידות ולעיתים אינן שוות-מרווח, אפשר לכתוב  $x_{k+1} = F_k(x_k, u_k, p_k) + w_k$  ו- $o_k = H_k(x_k) + \nu_k$ . הנחות ליניאריות וגאוסיות מאפשרות מסנן קלמן; תצפיות לא-ליניאריות או רב-מודליות עשויות לדרוש מסנן מורחב, חלקיקים או הסקה וריאציונית. כל שיטה מחזירה אי-ודאות לצד המסלול, ויש להעביר אותה אל אומדני השהייה והמעבר. חסרים אינם בהכרח אקראיים במשימה תובענית: אובדן מבט, תנועה, דילוג על בדיקה ונשירה מהמפגש יכולים להיות תלויים במצב החבוי. לכן עדיף למדל במשותף את מנגנון החסר מאשר למחוק דווקא את התקופות הבלתי יציבות ביותר.

**בדיקות פורמליות ומקרי כשל.** ריבוי ערוצים אינו מבטיח נצפות. בקירוב לינארי, גרמיאן הנצפות  $W_o = \int_0^T \Phi(t, 0)^T C(t)^T C(t) \Phi(t, 0) dt$  חושף כיוונים היוצרים תצפיות נבדלות; ערכים סינגולריים קטנים מסמנים צירופים שהנתונים אינם יכולים להפריד. במודלים לא לינאריים נדרשות בדיקות דרגה מקומית, שחזור מבוסס סימולציה או מדדי מידע, אך העיקרון זהה. יש ליישר קצבי דגימה: אלקטרופיזיולוגיה במילישניות, המודינמיקה בשניות, בדיקות מחשבה לסירוגין ותפקוד יומי אינם מאפיינים סינכרוניים. העיכובים וגרעיני האינטגרציה שלהם שייכים ל- $H$ . חסרים עשויים להיות תלויי מצב, מפני שתנועה, אובדן מבט, דילוג או נשירה יכולים להתרחש דווקא בזמן אי-יציבות. עדיפים מודל חסרים משותף, ניתוח צנזור ובקורות שליליות על מחיקה. לבסוף, קואורדינטות חבויות מוגדרות רק עד כדי הטרנספורמציות שמרשות הסבירות והאילווצים. טענות צריכות להיקשר לחיזוי אינווריאנטי—שגיאה, התאוששות או תגובה להפרעה—ולא לכיוון אסתטי של ציר.

אין לעררב נצפות עם יכולת בקרה. כיוון יכול להיות מושפע מאוד מקלט אך כמעט בלתי נראה בחיישנים, או להימדד היטב אך להיות קשה להזזה באמצעות הבקרה שמודלה. הגרמיאנים שלהם נראים דואליים אך משיבים על שאלות שונות. לכן יש לתכנן יחד מיקום חיישנים, משימה והפרעה. מנגנון טיפול מוצע חלש במיוחד כאשר הכיוון המתווך כמעט אינו נצפה ומזוהה רק באמצעות אותה תוצאה שהוא אמור להסביר. בדיקת דרגה נומרית צריכה לדווח גם סף וספקטרום, משום שהכרזה בינארית על נצפות מסתירה כיוונים שכמעט אינם מזוהים.

עבור קבוצת תוצאות קבילות  $\mathcal{A}_T$  ואופק  $\Delta$ , נגדיר

$$V_T^\pi(x, c) = \Pr^\pi\{Y_T(t : t + \Delta) \in \mathcal{A}_T \mid x_t = x, c_t = c\}.$$

מעטפת הקיימות של מצב המשימה ברמת אמינות  $q$  היא  $\mathcal{V}_T^\pi(c; q) = \{x : V_T^\pi(x, c) \geq q\}$ . גרעין הקיימות דורש גם מדיניות קבילה המסוגלת לשמור את המסלול תחת האילוצים. אמידה אמפירית חייבת לציין משימה, אופק, סף, חוק הפרעות ותקציב בקרה.

**פירוש ואמידה.** קיימות שונה מהצלחה רגעית. מצב שייך למעטפת רק אם הוא תומך במסלול קביל לאורך האופק שהוגדר, בהסתברות שאינה נמוכה מ- $q$ , תחת המדיניות והתפלגות ההפרעות שהוגדרו. העלאת  $q$  או הארכת  $\Delta$  מצמצמות בדרך כלל את המעטפת; רמזים חיצוניים מועילים או מדיניות יעילה יותר עשויים להרחיב אותה. כך אפשר לנסח טענות טיפול באופן חד יותר. ממריץ עשוי לשנות יציבות מקומית או רגישות להפרעה, שגרת תכנון עשויה לשנות את קבוצת המדיניות הקבילה, וסביבת עבודה שקטה עשויה לשנות את חוק ההפרעות. מסלולים שונים יכולים ליצור אותו שיעור השלמה אך לנבא תגובה שונה לאתגר. אפשר לאמוד אותם באמצעות משימות חוזרות שבהן משנים דיחוי, תגמול, הפרעה ותמיכת רמזים, ולאחר מכן מודל היררכי של הישרדות או מרחב מצב. תיקוף צריך להיערך בין מפגשים או הקשרים, לא רק בין נקודות זמן סמוכות. המעטפת חייבת להיות תלויה בתוצאה: ישיבה בכיסא אינה שקולה ללמידה, דיוק או שחרור מסתגל ממשימה שאיבדה את ערכה.

**משמעות חישובית.** במרחב מצב בדיד אפשר לחשב הסתברות הגעה-ושהייה ברקורסיה לאחור. עבור ערך סופי  $V_K(x) = \mathbf{1}\{x \in \mathcal{A}_T\}$ , מדיניות באופק סופי מקיימת  $V_K^\pi(x) = \int V_{K+1}^\pi(x')P(dx' \mid x, \pi(x), c_k)$ . אופטימיזציה מחליפה פעולה קבועה בסופרמום על בקורות קבילות. ההבחנה מפרידה בין ביצוע תחת המדיניות הנוכחית של האדם לבין ביצוע תחת מדיניות מיטבית היפותטית. בפירוש קליני הפער עשוי לייצג אסטרטגיה הניתנת ללמידה, תמיכה שאינה זמינה או שגיאת מודל; אין לפרשו ככוח רצון שאינו מנוצל. יש לחשב מעטפות חסינות גם תחת חוקי הפרעה משתנים ולא להסתמך רק על סביבת האימון.

**בדיקות פורמליות ומקרי כשל.** המעטפת מונוטונית ביחס לחלק מן ההתחייבויות אך לא לכולן. העלאת סף האמינות  $q$  או הארכת אופק השהייה מקטינות בדרך כלל קבוצת הגעה-ושהייה תחת מדיניות קבועה; הרחבת קבוצת הבקורות הקבילות אינה יכולה להקטין את גרעין הקיימות. שינוי קבוצת התוצאות הקבילות, חוק ההפרעות או קבוצת המדיניות יכול להפוך דירוג קבוצות. תכונות אלה הן בדיקות אבחון לקוד ולפירוש. אמידה ממספר סופי של ניסיונות יוצרת אי-ודאות בגבול: מצב בעל הסתברות הצלחה נאמדת של 0.81 אינו נמצא בבטחה בתוך מעטפת ברמת  $q = 0.80$  אם רווח האי-ודאות חוצה את הסף. לכן יש לצרף לגבול אי-ודאות בוטסטרפ, פוסטרירית או קונפורמלית ולבדוק אותו בלוחות הפרעה חדשים. ניתוח חסין מחליף חוק הפרעה יחיד בקבוצת אי-ודאות ושואל אילו מצבים נשארים קיימים במקרה הקביל הגרוע ביותר. אך קבוצה רחבה מדי יכולה לגרום לכל מדיניות להיכשל. יש להצדיק אותה באמצעות סביבות שנצפו ולבחון את הכיסוי שלה פרוספקטיבית.

במרחבי מצב רציפים אפשר לאפיין את הגבול באמצעות תכנות דינמי או משוואת הגעה של המילטון-ז'קובי; במודל בדיד רקורסיה לאחר מקרבת אותו היגיון. הרזולוציה הנומרית חשובה. סריג גס יכול למזג מסדרון קיימות צר עם אזור כשל, וסריג מסתגל יכול להתאים יתר על המידה למסלולים שנדגמו. יש להראות התכנסות בשינוי גודל רשת, צעד זמן וכלל אינטרפולציה. האובייקט הוא מעטפת המאונדקסת לפי משימה, תוצאה, מדיניות, הפרעה, אופק, אמינות ושיטה נומרית—ולא "המעטפת" ללא תנאים.

כניסה ויציאה הן זמני עצירה. נגדיר  $\tau_{\text{in}} = \inf\{t : x_t \in \mathcal{V}_T\}$  ו- $\tau_{\text{out}} = \inf\{t > \tau_{\text{in}} : x_t \notin \mathcal{V}_T\}$ . עבור מסלול קווריאטים/היסטוריה קבוע ובהיעדר סיבות יציאה נוספות, עם קצבי סיכון סיבתיים  $\lambda_U$  ליציאה בלתי רצויה ו- $\lambda_A$  לשחרור מסתגל,

$$S(t) = \exp \left[ - \int_0^t (\lambda_U(s) + \lambda_A(s)) ds \right].$$

סיכון נמוך ליציאה בלתי רצויה וסיכון גבוה לשחרור תקף הם הישגים נפרדים: עקרון שתי היציאות.

**פירוש ואמידה.** סימון של סיכונים מתחרים מונע הצגה של התמדה כטוב ללא תנאי. ההיארעות המצטברת של יציאה בלתי רצויה אינה  $1 - S(t)$  כאשר השלמה מסתגלת או עצירה מוצדקת יכולות להתרחש קודם; יש לצפות בכל סוג יציאה או למדל אותו בנפרד. גם צנזור דורש זהירות. סוף מקטע בסורק עשוי לקטוע שהייה מוצלחת, והוראת חוקר להפסיק אינה מעידה או שחרור עצמי. קווריאטים משתני זמן יכולים לכלול עייפות, היסטוריית שגיאות, קרבת תגמול, עוררות וחשיפה להפרעה, אך אין לקרוא את המקדמים כסיבתיים בלי תכנון מתאים. ניסוי שימושי יבחין בין כניסה ראשונה, מעורבות יציבה, מיקרו-מעידות, התאוששות, השלמה ונטישה, ואז יבדוק אם תרופה או מעטפת התנהגותית משנות באופן שונה את הסיכונים הסיבתיים. המודל מנבא ששתי התערבויות עשויות ליצור אותו זמן ממוצע במשימה אף שאחת מפחיתה יציאות בלתי רצויות והשנייה רק דוחה השלמה תקפה. לכן זמן שהייה לבדו אינו יכול להגדיר בקרה בריאה.

**משמעות חישובית.** עבור סיבה  $k \in \{U, A\}$ , ההיארעות המצטברת היא  $F_k(t) = \int_0^t S(s) \lambda_k(s) ds$ . מאחר ששתי ההיארעויות חולקות את  $S$ , שינוי בסיכון אחד משנה את ההסתברות הנצפית של האחר גם בלי שינוי במנגנון הסיבתי שלו. נתונים של משימות חוזרות דורשים גם שברירות או אפקטים אקראיים, כדי שהבדלים יציבים בין אנשים לא ייראו כתלות במשך. זמן לוח, זמן מאז הכניסה והתקדמות אל השלמה עשויים להגדיר שעונים שונים. בחירת השעון לאחר ראיית האפקט עלולה להפוך את מבנה המשימה לסיפור נוח; יש לגזור אותה מן התאוריה הקוגניטיבית ולבחון אותה מול חלופות.

**בדיקות פורמליות ומקרי כשל.** קצבי סיכון סיבתיים מתארים מה מייצר מיידית כל יציאה בקרב מסלולים שעדיין בסיכון; היארעות מצטברת מתארת כמה מכל יציאה נצפה בנוכחות מתחרים. אין להחליף את שניהם בציון יחיד של "התמדה". השלמה מסתגלת, מעבר שנדרש מבחן, יציאה אימפולסיבית ונטישה אחרי שגיאות יכולות לסיים אותו מקטע במשמעויות מנוגדות. יש לרשום מראש כללי קידוד ולאמתם, כאשר אפשר, באמצעות רמזים, ביצוע, דיווח עצמי והתנהגות לאחר היציאה. מקטעים חוזרים אינם בלתי תלויים, ולכן עשויים להידרש שברירות ברמת האדם, אפקטי משימה וקווריאטים משתני זמן. צנזור אינפורמטיבי מופיע כאשר בלוק מסתיים, תנועה נעשית חריגה או השפעת תרופה פגה בקשר לסיכון החבוי. מודלים משותפים או משוקללים מסייעים רק תחת הנחות מוצהרות. גם יחס סיכונים פרופורציונלי אינו מובטח: התייצבות יכולה להקטין סיכון מוקדם ועייפות להגדילו מאוחר. הפירוש הטיפולי משווה את כל פרופיל היציאות ולא מכריז ששהייה ארוכה תמיד טובה.

מודל רב-מצבי יכול לייצג במפורש כניסה למשימה, שהייה יציבה, מיקרו-מעידה, שהייה לאחר התאוששות, השלמה מסתגלת ונטישה. מטריצת המחולל כוללת רק מעברים שהתאוריה מתירה, ועוצמות המעבר יכולות להיות תלויות תגמול, עייפות, הפרעה וטיפול. כך נבדק אם תועלת נובעת ממניעת מעידה, מהאצת חזרה או מהגדלת השלמה תקפה. הרזולוציה הנוספת מוצדקת רק אם המצבים נמדדים באופן מהימן והמודל המוגדל משפר חיזוי מחוץ למדגם.

מודל חצי-מרקובי חבוי מפריד בין הסתברויות מעבר בין מקטעים לבין התפלגויות זמן שהייה:

$$\Pr(z_{\ell+1} = j \mid z_{\ell} = i) = P_{ij} \ (j \neq i), \quad D_{\ell} \mid z_{\ell} = i \sim F_i(\cdot; \eta_i).$$

המודל חייב להבחין בין דינמיקה חבויה לבין אי-יציבות של המסווג. תוויות מצב דורשות יישור בין מפגשים, אי-ודאות פוסטריורית, מבחני אינווריאנטיות וחיזוי התנהגותי מחוץ למדגם. אשכול מצבים אינו בהכרח מושך.

**פירוש ואמידה.** ההרחבה החצי-מרקובית חשובה משום שמודל מרקובי רגיל מניח שהסתברות היציאה תלויה רק במצב הנוכחי ולא במשך הזמן שהמערכת כבר שוהה בו. מצבים קוגניטיביים מפרים לעיתים את הנחת חוסר הזיכרון: התייצבות מוקדמת עשויה להפחית סיכון יציאה בטווח הקרוב, ואילו עייפות עשויה להגדיל אותו לאחר שהייה ממושכת. בחירת  $F_i$  היא אפוא השערה מהותית ולא פרט טכני. יש לאמוד התפלגויות משך, מטריצות מעבר ופליטות באופן היררכי, כדי שהבדלים בין אנשים לא יתערבבו עם שיוך מצב רועש. מספר המצבים צריך להיבחר לפי סבירות מחוץ למדגם, תועלת חיזוית, יציבות בין אתחולים ואילווצי פרשנות, ולא לפי מדד מידע יחיד. ניתוחי רגישות צריכים לשנות פרצליה, עיבוד מוקדם, ספי תנועה, רזולוציה ומספר מצבים. לבסוף, הרצף החבוי חייב לנבא משתנה שלא הותאם אליו—שגיאה קרבה, נדידת מחשבות מדווחת, חזרה מוצלחת או השלמת משימה בחיים. אחרת המצבים הם תיאור חסכוני, לא מנגנון קוגניטיבי מודגם.

**משמעות חישובית.** עבור רצף מקטעים נצפה, סבירות חצי-מרקובית מסכמת על מצבים ומשכים לא ידועים:  $p(o_{1:K}) = \sum_{z,D} \prod_{\ell} P_{z_{\ell} z_{\ell+1}} f_{z_{\ell}}(D_{\ell}) \prod_{k \in \ell} p(o_k \mid z_{\ell})$ . רקורסיות קדימה-אחורה הופכות את הסכום לישים תחת הנחות משך סופי. יש להשתמש בהסתברויות הפוסטריוריות של המצב, ולא להפוך את התוויות הסבירה ביותר לוודאית.  $P_{ij}(c)$  התלוי בקווריאטים יכול לבדוק אם תגמול, הפרעה, תרופה או עייפות משנים מעבר מסוים; גרסיית משך בודקת אם אותם משתנים משנים שהייה לאחר הכניסה. אלה טענות מנגנוניות שונות.

**בדיקות פורמליות ומקרי כשל.** מודל HSMM מועיל רק אם משך מוסיף מידע מעבר למודל מרקובי חבוי רגיל. משפחות שהייה מועמדות—גאומטרית, בינומית שלילית, לוג-נורמלית או לא פרמטרית—מקודדות זנבות שונים ויש להשוותן ברצפים שלא שימשו לאמידה. בחירת מספר המצבים צריכה לשלב סבירות חיזוית, יציבות בין אתחולים, תפוסה פוסטריורית ותוקף חיצוני; קריטריון מידע לבדו מתגמל לעיתים חלוקות שאין להן משמעות קוגניטיבית משוחזרת. החלפת תוויות דורשת יישור בין אנשים ומפגשים, אך יישור כפוי עלול למחוק פתרונות אישיים אמיתיים. פליטות היררכיות ומבני מעבר משותפים חלקית מספקים פשרה. יש להעביר את הסתברות המצב הפוסטריורית לאומדני מעבר ושהייה במקום לקבע מסלול יחיד. חיזוי מקוון הוא מבחן חזק: בהינתן מידע רק עד זמן  $t$ , האם המודל משפר חיזוי של שגיאה, נדידת מחשבות או כשל בחזרה במקטע הבא? סגמנטציה בדיעבד קלה יותר ויכולה לנצל את העתיד. פירוש מנגנוני דורש את התוצאה הפרוספקטיבית ואת עמידותה לשינוי עיבוד מוקדם, פרצליה, סף תנועה ורזולוציה.

תלות במשך נבדקת באמצעות הסיכון הייחודי למצב  $h_i(d) = f_i(d)/S_i(d)$ . סיכון היורד בתחילת המקטע יכול לייצג התייצבות; סיכון העולה מאוחר יכול לייצג עייפות; וצורה לא מונוטונית יכולה להכיל את שניהם. יש לאמוד את הצורות עם אי-ודאות ולא להסיק אותן משם המשפחה שהותאמה. בדיקות חיזוי פוסטריוריות צריכות להשוות אורכי מקטע, מספר מעברים, תזמון שגיאות והתפרצויות חסרים. מודל המשחזר תפוסה ממוצעת אך מחמץ את המבנה הזמני לא תפס את הדינמיקה המבוקשת.

לינאריות ליד מסלול תומך-משימה נותנת  $\delta \dot{x} = A(t)\delta x + B(t)\delta u + E(t)\delta p$ . גם כאשר לכל ערך עצמי של  $A$  קבוע חלק ממשי שלילי, אופרטור לא נורמלי יכול לקיים

$$G_{\max} = \sup_{t \geq 0} \|e^{At}\|_2 > 1, \quad \mathcal{R}(i\omega) = (i\omega I - A)^{-1}.$$

הגבר חולף או רזולבנט גדול אפשרי מתמטית בלי אי-יציבות אסימפטוטית. היישום ל-ADHD הוא השערה חדשה; אף מחקר ADHD שנרכש לא אמד ישירות אופרטורים אלה.

**פירוש ואמידה.** אי-נורמליות נוגעת לגאומטריה של אופנים מתקשרים ולא רק לשאלה אם ערך עצמי חיובי. כאשר וקטורים עצמיים אינם אורתוגונליים, אופנים דועכים יכולים להתיישר זמנית וליצור הגברה גדולה לפני הדעיכה. הרזולבנט שואל עד כמה המערכת מגיבה לאילוף מתמשך או תלוי תדר; פסאודו-ספקטרום שואל עד כמה היציבות הנראית עשויה להשתנות תחת הפרעה קטנה לאופרטור. כלים אלה יכולים עקרונית למסגר מערכת הנראית יציבה בממוצע אך מוסתת בעוצמה בידי קלטים בולטים מסוימים. זו אינה כיום תוצאת מחקר על ADHD. מבחן ישיר ידרוש אמידת אופרטור אפקטיבי משתנה בזמן מתוך נתונים עשירים בהפרעות ובעלי דגימה מספקת, כימות איזודאות והשוואה לחלופות נורמליות או פשוטות יותר. לאחר מכן יהיה עליו לנבא לכידה קשבית, הסתברות מעידה או התאוששות מעבר לשונות, עוררות וביצוע בסיסי. עד אז הגברה אי-נורמלית שייכת לשכבת ההשערה של Flow Hijacked: עקבית מתמטית, פורייה לניסוי ולא מאומתת במפורש.

**משמעות חישובית.** דוגמה דו-ממדית ממחישה צמיחה חולפת. יהי  $A = \begin{pmatrix} -1 & K \\ 0 & -2 \end{pmatrix}$ . הערכים העצמיים הם  $-1$  ו- $-2$  לכל  $K$ , אך  $e^{At} = \begin{pmatrix} e^{-t} & K(e^{-t} - e^{-2t}) \\ 0 & e^{-2t} \end{pmatrix}$ . כאשר  $K$  גדל, הפרעה שמתחילה בקואורדינטה השנייה יכולה ליצור סטייה גדולה בראשונה לפני ששתיהן דועכות. לכן ערכים עצמיים לבדם מחמיצים רגישות בזמן סופי. מבחן של ADHD ידרוש אופרטור נאמד, הפרעות מבוקרות ואיזודאות סביב  $G_{\max}$ ; שונות התנהגותית או לכידת בולטות לבדן אינן מזהות את  $K$ , אי-נורמליות או אופן עצבי מסוים.

**בדיקות פורמליות ומקרי כשל.** יש למדוד אי-נורמליות ולא להסיק אותה מתנודתיות. עבור  $A$  קבוע אפשר לבחון את האבסציסה הנומרית  $\omega(A) = \lambda_{\max}[(A + A^*)/2]$ , מספר התנאי של הווקטורים העצמיים, סטיית הנריצ'י, ההגבר  $\|e^{At}\|_2$  ונורמת הרזולבנט  $\|(i\omega I - A)^{-1}\|_2$ . המדדים משיבים על שאלות שונות ויכולים לחלוק. פסאודו-ספקטרום מוסיף רגישות להפרעת אופרטור אך תלוי בנורמה ובקנה המידה. במערכת משתנה בזמן, המעביר  $\Phi(t, s)$  מחליף את  $e^{A(t-s)}$ ; התאמת מטריצה סטציונרית אחת יכולה לייצר הגבר מדומה ממעבר שלא מודל. גם סינון המדידה עלול ליצור כיוונית לכאורה. ניסוי אמין ב-ADHD יפריע לערוץ חושי, תגמולי או בקרתי מוגדר, יאמוד אופרטור ואיזודאות וינבא את משרעת ההסטה ואת מהלכה בזמן בהפרעות חדשות. עליו להשוות חלופות נורמליות, לכסינות ולא לינאריות מותאמות. שונות בזמן תגובה, לכידת בולטות או קישוריות אפקטיבית סטטית אינן מספיקות. ההשערה שורדת רק אם הגבר מבוסס אופרטור מוסיף חיזוי ומשתנה באופן עקבי בהתערבות.

ההפרעה הממקסמת מתקבלת מן הווקטור הסינגולרי הימני המוביל של המעביר באופן שנבחר; התגובה המוגברת עוקבת אחר הווקטור השמאלי המתאים. בדרך כלל אין זה אופן עצמי. וקטורים סינגולריים של הרזולבנט ממלאים תפקידי קלט-תגובה דומים עבור אילוף מתמשך בתדירות  $\omega$ . ניסוי חזק ישווה את הכיוונים החזויים לתגובה שנמדדה ולא ידווח רק נורמה סקלרית. רוחי הסמך חייבים לכלול שגיאת אמידת אופרטור, מפני שמדדי אי-נורמליות עצמם רגישים להפרעות קטנות במקדמים.

יכולת זיהוי מבנית שואלת אם פרמטרים שונים יכולים ליצור אותו חוק תצפית; יכולת זיהוי מעשית שואלת אם נתונים סופיים ורועשים יכולים להפריד ביניהם. יש לרשום מראש מודלים מועמדים, להשוותם מחוץ למדגם ולבחון אותם מול קווי בסיס פשוטים. TSVE נכשלת אם אינה מוסיפה חיזוי אקולוגי מהימן, אינה מבחינה בין יציאה בלתי רצויה לשחרור מסתגל, או מפיקה חתימות התערבות שאינן ניתנות לשחזור או אינן ייחודיות לטיפול.

**פירוש ואמידה.** יכולת זיהוי היא השער בין מודל מעורר מחשבה לבין מודל שניתן לאמוד. אם עלייה בעוצמת הפרעה, ירידה ביעילות הבקרה ומפת תצפית רועשת יותר יוצרות אותה התפלגות התנהגות, הנתונים אינם יכולים לבחור בין הסיפורים בלי מניפולציה או מדידה נוספת. לכן מחקרי שחזור פרמטרים צריכים להקדים פרשנות מהותית. נתונים סינתטיים בטווח ריאלי של קצבי דגימה, חסרים, תנועה ואורך משימה יכולים לגלות אם עלות כניסה, יציבות שהייה, סיכון מעבר ורעש תצפית ניתנים להפרכה. הפרכה פרוספקטיבית דורשת גם חלופות מוצהרות: מודל תסמינים סטטי, מודל פשוט של שונות בזמן תגובה ומודל מצבים חבויים רגיל עשויים לנבא באותה מידה. תמיכה ב-TSVE תחייב תוספת חיזוי מהימנה, פרמטרים רגישים להתערבות בעלי ספציפיות סבירה והכללה מן המעבדה לתפקוד משמעותי. כישלון אינפורמטיבי: אם המודל קורס בין משימות, אינו מבחין בין מסלולי טיפול או תלוי בספים שרירותיים, אין להפוך את אוצר המילים המושגי שלו למבנה חבוי מבוסס.

**משמעות חישובית.** מימוש היררכי יכול להניח  $\psi_i \sim \mathcal{N}(Z_i\beta, \Omega)$  ולאמוד  $p(\psi_{1:N}, \beta, \Omega | o)$ , אך פוסטריור צר אינו הוכחה שהמודל אמיתי. כיול מבוסס סימולציה בודק אם הליך ההסקה משחזר ערכים ידועים; בדיקות חיזוי פוסטריוריות בוחנות אם הוא משחזר תזמון מעידות, מספר מעברים והשפעות הקשר שלא הותאמו ישירות. השוואת מודלים צריכה להתרחש בתכנון תיקוף נעול. בהתערבות, הקצאה אקראית יכולה לזהות אפקט טיפול על פרמטר הניתן לאמידה, ואילו תיווך דורש הנחות נוספות על ערבוב לאחר ההקצאה. פרמטר בעל שם מנגנוני אינו מקבל מעמד סיבתי רק מן התווית שלו.

**בדיקות פורמליות ומקרי כשל.** יש לבדוק יכולת זיהוי לפני שנותנים לפרמטרים שמות פסיכולוגיים. ניתוח מבני שואל אם רשומת תצפית אינסופית וללא רעש תבדיל בין ערכים; ניתוח מעשי שואל אם המדגם הקיים מסוגל לכך. פרופילי סבירות, מתאמים פוסטריוריים, ספקטרום מידע פישר ושחזור מבוסס סימולציה חושפים כשלים שונים. פריור יכול לייצב כיוון חלש אך אינו יוצר מידע; יש לדווח כאשר פוסטריור צר מונע בעיקר בידי הפריור. השוואת מודלים צריכה להיות מקוננת בתוך תיקוף, כדי שמספר מצבים, עיבוד, ספים והיפר-פרמטרים לא ייבחרו באמצעות נתוני המבחן. כיול שואל אם רווחי חיזוי מכילים תוצאות בשיעור המוצהר, והבחינה שואלת אם אנשים או רגעים מדורגים נכון. תועלת קלינית מוסיפה שכבה: האם המודל משפר החלטה מעבר לתסמינים, היסטוריה ושונות התנהגותית פשוטה? מפריכים שנקבעו מראש כוללים פרמטרים לא יציבים, היעדר הכללה בין הקשרים, היעדר חיזוי נוסף או חתימות התערבות שאינן נבדלות. התאמה טובה אינה מספיקה; המודל צריך לשרוד שחזור, כיול, תחרות ושימוש בעל השלכות.

שחזור פרמטרים צריך לכסות את המשטרים הצפויים בנתונים אמיתיים: מפגשים קצרים, דגימה לא שווה, צנזור בשל תנועה, אפקט טיפול חלש והפרעות מתואמות. שחזור בתרחיש סינתטי נוח אחד אינו מספיק. מטריצת בלבול בין מנגנונים מועילה במיוחד: האם אפשר להבחין בין יעילות בקרה נמוכה לשונות הפרעה גבוהה, או בין שהייה ארוכה למסווג דביק? אם שני מנגנונים נשארים שקולים תצפיתית, אין לתת להם סיפורים סיבתיים נפרדים עד שמניפולציה או חישן חדש ישברו את השקילות.

## מטריצת ייחוס למדעי המוח הרשתיים · 1/4

| גבול                               | מצב/הקשר    | ראיות         | ממצא או יעד                                      | מערכת/טיפול |
|------------------------------------|-------------|---------------|--------------------------------------------------|-------------|
| אין לזהות קשב עם דיכוי מרבי        | קטן/הטרוגני | מנוחה + משימה | קוגניציה פנימית מסתגלת; ממצאים מעורבים בתוך הרשת | DMN         |
| ייצוג בקרה ויציבות הם מדדים בינוני |             | משימה         | שינוי בגיוס או בקישור בחלק מן המשימות            | FPN         |
| אינה רשת אחידה 'חיובית למשימה'     | מעורב       | משימה + מנוחה | הבדלים קטנים לצד ממצאי אפס                       | DAN         |
| אין נגע משוחזר של 'מתג-על'         | בינוני      | מעבר + הסחה   | דווח שינוי בהכוונה מחדש ובבוררות                 | VAN/SN      |
| הגדרות חופפות בין אטלסים           | מתהווה      | משימה         | הבדלים בשמירת מערך ובניטור שגיאה                 | CON         |
| הטרוגניות של ערך ופעולה            | בינוני      | משימות תגמול  | הבדלים בציפיית תגמול ובלולאות קורטיקו-סטריאטליות | סטריאטום    |
| כיוון תלוי גיל ושיטה               | מתהווה      | מנוחה + משימה | ממצאים מבוזרים בתזמון ובשערים                    | תלמוס/מוחון |

משפט ליבה

המטריצה היא שכבת ניווט; הטענות המסויגות והמקורות המלאים נמצאים בגוף ההרצאה ובמערכת הראיות הנלווית.

## פרמקולוגיה: מנגנונים וראיות נבדלים • 2/4

| גבול                                            | מצב/הקשר                       | ראיות                  | ממצא או יעד                     | מערכת/טיפול        |
|-------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------------------|--------------------|
| תיאבון, שינה, לחץ דם/דופק, סיכון פסיכיאטרי נדיר | הדמיה חריפה $\neq$ נרמול מתמשך | ראיות חזקות קצרות-טווח | חסימת DAT/NET                   | מתילפנידאט         |
| הסטה, שימוש לא רפואי וסיכון פסיכזה השוואתי      | אינם 'מתילפנידאט חזק יותר'     | ראיות חזקות קצרות-טווח | סובסטרט לנשאים ומנגנוני שחרור   | אמפטמינים          |
| מערכת עיכול, שינה, לחץ דם/דופק ומצב רוח         | התחלה איטית; מעט ראיות רשתיות  | בינוניות               | עיקוב NET ודופמין קורטיקלי עקיף | אטומוקסטין         |
| ישנוניות, תת-לחץ דם; הפחתה הדרגתית              | מסלול עוררות; מעט דינמיקה      | בינוניות בילדים        | אגוניסט אלפא-2A                 | גואנפצין ER        |
| סדיה ותת-לחץ דם; הפחתה הדרגתית                  | אין חתימה רשתית ייחודית        | מוגבלות יותר           | אגוניזם אלפא-2 רחב יותר         | קלונדין            |
| ישנוניות, תיאבון/עיכול ואזהרת אובדנות           | ראיות רשת/טווח ארוך לא בשלות   | ראיות ניסוייות גדלות   | פעולה נוראדרנגית רב-ממדית       | וילוקסזין ER       |
| התוויות נגד וסיכונים ייחודיים                   | אין להכליל שיפור קוגניטיבי     | מוגבלות או תלויות הקשר | גבולות off-label ורגולציה       | בופרופיון/מודפיניל |

### מטריצת פסיכותרפיה והתערבות התנהגותית - 3/4

| גבול                             | מצב/הקשר             | ראיות                               | ממצא או יעד                          | מערכת/טיפול          | מותר |
|----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|------|
| מנגנון עצבי ישיר לא הוכח         | לעיתים קרובות כתוספת | בינוניות לתסמין/תפקוד               | ארגון, תכנון, אמונות והתאוששות       | CBT<br>למבוגרים      |      |
| שינוי סביבה, לא טענת נרמול רשתות | אפשר לשלב            | חזקות להורות/תפקוד;<br>מדרג מעריכים | תקדימים ותלויות חיזוק                | הדרכת הורים          |      |
| העברה רחוקה משתנה                | לעיתים כתוספת        | בינוניות לתפקוד                     | מערכות חיצוניות ושגרות               | מיומנויות ארגון      |      |
| מעט מחקרי הדמיה                  | מעורב                | קטנות/הטרונגיות                     | מודעות מטא-קוגניטיבית ומדיניות תגובה | קשיבות               |      |
| מעט מחקרים מבוקרים               | נפוץ בשטח            | ראשוניות                            | אחריותיות ומבנה משימה                | אימון אישי           |      |
| בעיות סמיות ומעורבות             | משתנה                | העברה קרובה < רחוקה                 | תרגול או מסירת רמזים                 | כלים דיגיטליים/אימון |      |
| בעיות מעורבות יעד וספציפיות      | משתנה                | אפקטים בסמיות סבירה<br>חלשים/אפס    | ויסות עצמי של אות נבחר               | נירופידבק            |      |

## מפת טיפול לפי רשת: ישיר לעומת מוסק · 4/4

| גבול | מצב/הקשר                  | ראיות                 | ממצא או יעד                           | מערכת/טיפול       |
|------|---------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-------------------|
|      | אין נרמול כללי            | ישיר אך הטרוגני       | שינוי חריף בחלק ממדדי המשימה/קישור    | ממריץ · DMN       |
|      | ממצאי אפס וגיל נשמרים     | ישיר                  | שינויי הפעלה או קישור בחלק מהפרדיגמות | ממריץ · FPN/DAN   |
|      | מעורבות יעד אינה תיווך    | ישיר                  | השפעות תגמול ותגובה                   | ממריץ · סטריאטום  |
|      | מנגנון אינו תחליף להדמיה  | מוגבל                 | ספרות מעטה ספציפית לרשת               | תרופות לא ממריצות |
|      | תועלת בלי הוכחה עצבית     | היסק של Flow Hijacked | מדיניות כניסה למשימה וחזרה            | CBT               |
|      | לא טענה לתיקון מוחי פנימי | היסק מערכתי           | תנאי גבול ועומס הפרעות                | הורים/בית ספר     |
|      | סינרגיה עצבית לא הוכחה    | השערה סבירה           | מסדרון למידה אפשרי                    | טיפול משולב       |

| English                              | עברית                           |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| Default Mode Network (DMN)           | רשת ברירת המחדל                 |
| Frontoparietal Control Network (FPN) | רשת הבקרה המצחית-קודקודית       |
| Dorsal / Ventral Attention Network   | רשת הקשב הגבית / הגחוונית       |
| Saliency Network (SN)                | רשת הבולטות                     |
| cingulo-opercular network (CON)      | הרשת הצינגולו-אופרקולרית        |
| functional / effective connectivity  | קישוריות תפקודית / אפקטיבית     |
| network segregation / integration    | הפרדות / אינטגרציה בין רשתות    |
| state occupancy                      | תפוסת מצב                       |
| dwel time                            | זמן שהייה                       |
| metastability                        | מטא-יציבות                      |
| working memory                       | זיכרון עבודה                    |
| task initiation / persistence        | התחלת משימה / התמדה במשימה      |
| delay discounting / delay aversion   | היוון תלוי-דיחוי / רתיעה מדיחוי |

| English                               | עברית                          |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| mind wandering                        | נדידת מחשבות                   |
| hyperfocus                            | מיקוד יתר                      |
| emotional dysregulation               | קשיים בוויסות רגשי             |
| heritability / polygenic risk         | תורשתיות / סיכון פוליגני       |
| dopamine / norepinephrine             | דופמין / נוראדרנלין            |
| DAT / NET                             | נשא הדופמין / נשא הנוראדרנלין  |
| gain control / inverted U             | בקרת הגבר / יחס U הפוכה        |
| Task-State Viability Envelope (TSVE)  | מעטפת הקיימות של מצב המשימה    |
| viability kernel                      | גרעין הקיימות                  |
| state space / trajectory              | מרחב המצבים / מסלול מצב        |
| entry latency / first-passage time    | חביון כניסה / זמן מעבר ראשון   |
| unwanted departure / adaptive release | יציאה בלתי רצויה / שחרור מסתגל |
| Dual-Exit Principle                   | עקרון שתי היציאות              |

| English                         | עברית                             |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| survival function / hazard rate | פונקציית הישרדות / קצב סיכון רגעי |
| control energy / reachable set  | אנרגיית בקרה / קבוצה בת השגה      |
| Hidden semi-Markov Model (HSMM) | מודל חצי-מרקובי חבוי              |
| non-normal operator             | אופרטור לא נורמלי                 |
| transient amplification         | הגברה חולפת                       |
| resolvent / pseudospectrum      | רזולבנט / פסאודו-ספקטרום          |
| identifiability / falsifier     | יכולת זיהוי / ממצא מפרך אפשרי     |
| intervention fingerprint        | חתימת התערבות                     |
| empirical result                | ממצא אמפירי                       |
| authors' interpretation         | פרשנות המחברים                    |
| Flow Hijacked synthesis         | סינתזה של Flow Hijacked           |
| new hypothesis / open question  | השערה חדשה / שאלה פתוחה           |

1. Aarts E, van Holstein M, Hoogman M, Onnink M, Kan C, Franke B, Buitelaar J, Cools R (2015). Reward modulation of cognitive function in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study on the role of striatal dopamine. *Behavioural Pharmacology*. DOI 10.1097/fbp.0000000000000116; PMID 25485641 · 44 citations
2. Abikoff H; Gallagher R; Wells KC; Murray DW; Huang L; Lu F; Petkova E (2013). Remediating organizational functioning in children with ADHD: immediate and long-term effects from a randomized controlled trial. *Journal of consulting and clinical psychology*. DOI 10.1037/a0029648; PMID 22889336 · 242 citations
3. Agatha Lenartowicz (2016). Alpha desynchronization and fronto-parietal connectivity during spatial working memory encoding deficits in ADHD: A simultaneous EEG-fMRI study. *NeuroImage. Clinical*. DOI 10.1016/j.nicl.2016.01.023; PMID 26955516 · 55 citations
4. Alessio Bellato; Nadia J Perrott; Lucia Marzulli; Valeria Parlatini; David Coghill; Samuele Cortese (2025). Systematic Review and Meta-Analysis: Effects of Pharmacological Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder on Quality of Life. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2024.05.023; PMID 38823477 · 45 citations
5. Alexander Viktorin; Eleonore Rydén; Michael E Thase; Zheng Chang; Cecilia Lundholm; Brian M D'Onofrio; Catarina Almqvist; Patrik K E Magnusson; Paul Lichtenstein; Henrik Larsson; Mikael Landén (2017). The Risk of Treatment-Emergent Mania With Methylphenidate in Bipolar Disorder. *The American journal of psychiatry*. DOI 10.1176/appi.ajp.2016.16040467; PMID 27690517 · 113 citations
6. Amine Khadmaoui (2016). MEG Analysis of Neural Interactions in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Computational intelligence and neuroscience*. DOI 10.1155/2016/8450241; PMID 27118965 · 25 citations
7. Amparo Díaz-Román; Raziya Mitchell; Samuele Cortese (2018). Sleep in adults with ADHD: Systematic review and meta-analysis of subjective and objective studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. DOI 10.1016/j.neubiorev.2018.02.014; PMID 29477617 · 129 citations
8. Amy F Arnsten; Lawrence Scahill; Robert L Findling (2007). alpha2-Adrenergic receptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: emerging concepts from new data. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. DOI 10.1089/cap.2006.0098; PMID 17822336 · 308 citations
9. Anderson dos Santos Siqueira (2014). Abnormal functional resting-state networks in ADHD: graph theory and pattern recognition analysis of fMRI data. *BioMed research international*. DOI 10.1155/2014/380531; PMID 25309910 · 108 citations
10. Anita Thapar; Miriam Cooper (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet (London, England)*. DOI 10.1016/s0140-6736(15)00238-x; PMID 26386541 · 1,058 citations
11. Anita Thapar; Miriam Cooper; Olga Eyre; Kate Langley (2013). What have we learnt about the causes of ADHD?. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. DOI 10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x; PMID 22963644 · 704 citations
12. Anne-Claude V Bédard; Mark A Stein; Jeffrey M Halperin; Beth Krone; Estrella Rajwan; Jeffrey H Newcorn (2015). Differential impact of methylphenidate and atomoxetine on sustained attention in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. DOI 10.1111/jcpp.12272; PMID 24942409 · 63 citations
13. Arthur Caye; Thiago Botter-Maio Rocha; Luciana Anselmi; Joseph Murray; Ana M B Menezes; Fernando C Barros; Helen Gonçalves; Fernando Wehrmeister; Christina M Jensen; Hans-Christoph Steinhausen; James M Swanson; Christian Kieling; Luis Augusto Rohde (2016). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA psychiatry*. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2016.0383; PMID 27192050 · 348 citations
14. Aston-Jones G, Cohen JD (2005). Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *Annual Review of Neuroscience*. DOI 10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709; PMID 16022602 · 4,687 citations
15. B.T. Thomas Yeo; Fenna M. Krienen; Jorge Sepulcre; Mert R. Sabuncu; Daniel Lashkari; Marisa O. Hollinshead; Joshua L. Roffman; Jordan W. Smoller; Lilla Zöllei; Jonathan R. Polimeni; Bruce Fischl; Hesheng Liu; Randy L. Buckner (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*. DOI 10.1152/jn.00338.2011; PMID 21653723 · 10,055 citations
16. Bachmann K; Lam AP; Sörös P; Kanat M; Hoxhaj E; Matthies S; Feige B; Müller H; Özyurt J; Thiel CM; Philipsen A (2018). Effects of mindfulness and psychoeducation on working memory in adult ADHD: A randomised, controlled fMRI study. *Behaviour research and therapy*. DOI 10.1016/j.brat.2018.05.002; PMID 29758392 · 83 citations
17. Barbara Franke; Giorgia Michelini; Philip Asherson; Tobias Banaschewski; Andrea Bilewicz; Jan K Buitelaar; Bru Cormand; Stephen V Faraone; Ylva Ginsberg; Jan Haavik; Jonna Kuntsi; Henrik Larsson; Klaus-Peter Lesch; J Antoni Ramos-Quiroga; János M Réthelyi; Marta Ribases; Andreas Reif (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. DOI 10.1016/j.euroneuro.2018.08.001; PMID 30195575 · 670 citations
18. Baris Metin (2015). Dysfunctional modulation of default mode network activity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of abnormal psychology*. DOI 10.1037/abn0000013; PMID 25314265 · 78 citations
19. Bernis Sutubasi (2020). Resting-state network dysconnectivity in ADHD: A system-neuroscience-based meta-analysis. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. DOI 10.1080/15622975.2020.1775889; PMID 32468880 · 174 citations
20. Bikic A; Reichow B; McCauley SA; Ibrahim K; Sukhodolsky DG (2017). Meta-analysis of organizational skills interventions for children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clinical psychology review*. DOI 10.1016/j.cpr.2016.12.004; PMID 28088557 · 105 citations
21. Bluschke A, Friedrich J, Schreier ML, Roessner V, Beste C (2018). A comparative study on the neurophysiological mechanisms underlying effects of methylphenidate and neurofeedback on inhibitory control in attention deficit hyperactivity disorder. *NeuroImage: Clinical*. DOI 10.1016/j.nicl.2018.10.027; PMID 30390574 · 38 citations
22. Breakspear M (2017). Dynamic models of large-scale brain activity. *Nature Neuroscience*. DOI 10.1038/nn.4497; PMID 28230845 · 1,373 citations
23. Camiel M. van der Laan (2025). Genome-wide association meta-analysis of childhood ADHD symptoms and diagnosis identifies new loci and potential effector genes. *Nature Genetics*. DOI 10.1038/s41588-025-02295-y; PMID 40962958 · 14 citations
24. Chao Chen (2025). A multimodal neuroimaging meta-analysis of functional and structural brain abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. DOI 10.1016/j.pnpbp.2024.111199; PMID 39615871 · 18 citations
25. Charlotte Skoglund; Qi Chen; Brian M D'Onofrio; Paul Lichtenstein; Henrik Larsson (2014). Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD in offspring. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. DOI 10.1111/jcpp.12124; PMID 25359172 · 139 citations
26. Chia-Jui Tsai (2025). Correlation of altered intrinsic functional connectivity with impaired self-regulation in children and adolescents with ADHD. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. DOI 10.1007/s00406-024-01787-y; PMID 38906983 · 7 citations
27. Chris Hollis; Qi Chen; Zheng Chang; Patrick D Quinn; Alexander Viktorin; Paul Lichtenstein; Brian D'Onofrio; Mikael Landén; Henrik Larsson (2019). Methylphenidate and the risk of psychosis in adolescents and young adults: a population-based cohort study. *The lancet. Psychiatry*. DOI 10.1016/s2215-0366(19)30189-0; PMID 31221557 · 68 citations
28. Cools R, D'Esposito M (2011). Dopamine and the prefrontal cortex: excess and depletion. *Biological Psychiatry*. DOI 10.1016/j.biopsych.2011.03.028; PMID 21531388 · 1,739 citations

1. Corentin J Gosling; Miguel García-Argibay; Michele De Prisco; Gonzalo Arondo; Anaëlle Ayrolles; Stéphanie Antoun; Serge Caparos; Ana Catalán; Pierre Ellul; Maja Dobrosavljevic; Luis C Farhat; Giovanna Fico; Luis Eudave; Annabeth P Groenman; Mikkel Højlund; Lucie Jurek; Mikail Nourredine; Vincenzo Oliva; Valeria Parlolini; Constantina Psyllou; Gonzalo Salazar-de-Pablo; Anneka Tomlinson; Samuel J Westwood; Andrea Cipriani; Christoph U Correll; Dong Keon Yon; Henrik Larsson; Edoardo G Ostinelli; Jae Il Shin; Paolo Fusar-Poli; John P A Ioannidis; Joaquim Radua; Marco Solmi; Richard DeLorme; Samuele Cortese (2025). Benefits and harms of ADHD interventions: umbrella review and platform for shared decision making.. *BMJ (Clinical research ed.)*. DOI 10.1136/bmj-2025-085875; PMID 41297970 · 24 citations
2. Corrales M; García-González S; Richarte V; Fadeuilhe C; Daigre C; García-Gea E; Ramos-Quiroga JA (2024). Long-term efficacy of a new 6-session cognitive behavioral therapy for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, controlled clinical trial.. *Psychiatry research*. DOI 10.1016/j.psychres.2023.115642; PMID 38103281 · 15 citations
3. Danielle C Turner; Luke Clark; Jonathan Dowson; Trevor W Robbins; Barbara J Sahakian (2004). Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder.. *Biological psychiatry*. DOI 10.1016/j.biopsych.2004.02.008; PMID 15121488 · 302 citations
4. David Coghill (2023). The management of ADHD in children and adolescents: bringing evidence to the clinic: perspective from the European ADHD Guidelines Group (EAGG). *European Child & Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1007/s00787-021-01871-x; PMID 34677682 · 176 citations
5. David Coghill; Tobias Banaschewski; Michel Lecendreux; Cesar Soutullo; Mats Johnson; Alessandro Zuddas; Colleen Anderson; Richard Civil; Nicholas Higgins; Andrew Lyne; Liza Squires (2013). European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. DOI 10.1016/j.euroneuro.2012.11.012; PMID 23332456 · 123 citations
6. Deco G, Kringelbach ML (2016). Metastability and coherence: extending the communication through coherence hypothesis using a whole-brain computational perspective. *Trends in Neurosciences*. DOI 10.1016/j.tins.2016.01.001; PMID 26833259 · 270 citations
7. Deepti Anbarasan; Michael Kitchin; Lenard A Adler (2020). Screening for Adult ADHD.. *Current psychiatry reports*. DOI 10.1007/s11920-020-01194-9; PMID 33095375 · 71 citations
8. Ditte Demontis; G Bragi Walters; Georgios Athanasiadis; Raymond Walters; Karen Therrien; Trine Tollerup Nielsen; Leila Farajzadeh; Georgios Voloudakis; Jaroslav Bendl; Biao Zeng; Wen Zhang; Jakob Grove; Thomas D Als; Jinjie Duan; F Kyle Satterstrom; Jonas Bybjerg-Grauholm; Marie Bækved-Hansen; Olafur O Gudmundsson; Sigurdur H Magnusson; Gisli Baldursson; Katrin Davidsdottir; Gyda S Haraldsdottir; Esben Agerbo; Gabriel E Hoffman; Søren Dalsgaard; Joanna Martin; Marta Ribasés; Dorret I Boomsma; Maria Soler Artigas; Nina Roth Mota; Daniel Howrigan; Sarah E Medland; Tetyana Zayats; Veera M Rajagopal; ADHD Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; iPSYCH-Broad Consortium; Merete Nordentoft; Ole Mors; David M Hougaard; Preben Bo Mortensen; Mark J Daly; Stephen V Faraone; Hreinn Stefansson; Panos Roussos; Barbara Franke; Thomas Werge; Benjamin M Neale; Kari Stefansson; Anders D Børglum (2023). Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains.. *Nature genetics*. DOI 10.1038/s41588-022-01285-8; PMID 36702997 · 804 citations
9. Ditte Demontis; Jinjie Duan; Yu-Han H Hsu; Greta Pintacuda; Jakob Grove; Trine Tollerup Nielsen; Janne Thirstrup; Makayla Martorana; Travis Botts; F Kyle Satterstrom; Jonas Bybjerg-Grauholm; Jason H Y Tsai; Simon Glerup; Martine Hoogman; Jan Buitelaar; Marieke Klein; Georg C Ziegler; Christian Jacob; Oliver Grimm; Maximilian Bayas; Nene F Kobayashi; Sarah Kittel-Schneider; Klaus-Peter Lesch; Barbara Franke; Andreas Reif; Esben Agerbo; Thomas Werge; Merete Nordentoft; Ole Mors; Preben Bo Mortensen; Kasper Lage; Mark J Daly; Benjamin M Neale; Anders D Børglum (2026). Rare genetic variants confer a high risk of ADHD and implicate neuronal biology.. *Nature*. DOI 10.1038/s41586-025-09702-8; PMID 41224997 · 12 citations
10. Ditte Demontis; Raymond K Walters; Joanna Martin; Manuel Mattheisen; Thomas D Als; Esben Agerbo; Gisli Baldursson; Rich Belliveau; Jonas Bybjerg-Grauholm; Marie Bækved-Hansen; Felecia Cerrato; Kimberly Chambert; Claire Churchhouse; Ashley Dumont; Nicholas Eriksson; Michael Gandal; Jacqueline I Goldstein; Katrina L Grasby; Jakob Grove; Olafur O Gudmundsson; Christine S Hansen; Mads Engel Hauberg; Mads V Hollegaard; Daniel P Howrigan; Hailiang Huang; Julian B Maller; Alicia R Martin; Nicholas G Martin; Jennifer Moran; Jonatan Pallesen; Duncan S Palmer; Carsten Bøcker Pedersen; Marianne Giørtz Pedersen; Timothy Poterba; Jesper Buchhave Poulsen; Stephan Ripke; Elise B Robinson; F Kyle Satterstrom; Hreinn Stefansson; Christine Stevens; Patrick Turley; G Bragi Walters; Hyejung Won; Margaret J Wright; ADHD Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (PGC); Early Lifecourse & Genetic Epidemiology (EAGLE) Consortium; 23andMe Research Team; Ole A Andreassen; Philip Asherson; Christie L Burton; Dorret I Boomsma; Bru Cormand; Søren Dalsgaard; Barbara Franke; Joel Gelernter; Daniel Geschwind; Hakon Hakonarson; Jan Haavik; Henry R Kranzler; Jonna Kuntsi; Kate Langley; Klaus-Peter Lesch; Christel Middeldorp; Andreas Reif; Luis Augusto Rohde; Panos Roussos; Russell Schachar; Pamela Sklar; Edmund J S Sonuga-Barke; Patrick F Sullivan; Anita Thapar; Joyce Y Tung; Irwin D Waldman; Sarah E Medland; Kari Stefansson; Merete Nordentoft; David M Hougaard; Thomas Werge; Ole Mors; Preben Bo Mortensen; Mark J Daly; Stephen V Faraone; Anders D Børglum; Benjamin M Neale (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder.. *Nature genetics*. DOI 10.1038/s41588-018-0269-7; PMID 30478444 · 2,354 citations
11. Donna R Palumbo; Floyd R Sallee; William E Pelham; Oscar G Bukstein; W Burleson Daviss; Michael P McDERMOTT; CAT STUDY TEAM (2008). Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes.. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1097/chi.0b013e31815d9af7; PMID 18182963 · 141 citations
12. Dosenbach NUF, Fair DA, Miezin FM, Cohen AL, Wenger KK, Dosenbach RAT, Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME, Schlaggar BL, Petersen SE (2006). A core system for the implementation of task sets. *Neuron*. DOI 10.1016/j.neuron.2006.04.031; PMID 16731517 · 1,861 citations
13. Douglas Teixeira Leffa; Arthur Caye; Luis Augusto Rohde (2022). ADHD in Children and Adults: Diagnosis and Prognosis.. *Current topics in behavioral neurosciences*. DOI 10.1007/7854\_2022\_329; PMID 35397064 · 105 citations
14. Döpfner M; Görtz-Dorten A; Häge A; Handermann F; Sulprizio L; Hellmich M; Vogel D; Ruhmann M; Althen H; Karus M; Banaschewski T (2025). Efficacy of a mobile-based self-directed parent management training for parents of children with attention-deficit/hyperactivity disorder with or without oppositional defiant disorder- a randomized controlled trial.. *European child & adolescent psychiatry*. DOI 10.1007/s00787-025-02799-2; PMID 40576800 · 4 citations
15. Edmund J S Sonuga-Barke (2003). The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics.. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. DOI 10.1016/j.neubiorev.2003.08.005; PMID 14624804 · 817 citations
16. Edmund J S Sonuga-Barke (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis.. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. DOI 10.1016/j.neubiorev.2007.02.005; PMID 17445893 · 900 citations
17. Edmund J S Sonuga-Barke; Stephen P Becker; Sven Bölte; Francisco Xavier Castellanos; Barbara Franke; Jeffrey H Newcorn; Joel T Nigg; Luis Augusto Rohde; Emily Simonoff (2023). Annual Research Review: Perspectives on progress in ADHD science - from characterization to cause.. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. DOI 10.1111/jcpp.13696; PMID 36220605 · 148 citations

1. **Edmund J. S. Sonuga-Barke** (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *American Journal of Psychiatry*. DOI 10.1176/appi.ajp.2012.12070991; PMID 23360949 · 1,191 citations
2. **Edmund Sonuga-Barke** (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD—a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioural Brain Research*. DOI 10.1016/s0166-4328(01)00432-6; PMID 11864715 · 900 citations
3. **Edmund T Rolls** (2021). Brain dynamics: the temporal variability of connectivity, and differences in schizophrenia and ADHD.. *Translational psychiatry*. DOI 10.1038/s41398-021-01197-x; PMID 33479201 · 71 citations
4. **Edoardo G Ostinelli; Marcel Schulze; Caroline Zangani; Luis C Farhat; Anneka Tomlinson; Cinzia Del Giovane; Samuel R Chamberlain; Alexandra Philipsen; Susan Young; Phil J Cowen; Andrea Bilbow; Andrea Cipriani; Samuele Cortese** (2025). Comparative efficacy and acceptability of pharmacological, psychological, and neurostimulatory interventions for ADHD in adults: a systematic review and component network meta-analysis.. *The lancet. Psychiatry*. DOI 10.1016/s2215-0366(24)00360-2; PMID 39701638 · 73 citations
5. **Elena A. Allen; Eswar Damaraju; Sergey M. Plis; Erik B. Erhardt; Tom Eichele; Vince D. Calhoun** (2014). Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cerebral Cortex*. DOI 10.1093/cercor/bhs352; PMID 23146964 · 3,261 citations
6. **Elisa D'Agati; Paolo Curatolo; Luigi Mazzone** (2019). Comorbidity between ADHD and anxiety disorders across the lifespan.. *International journal of psychiatry in clinical practice*. DOI 10.1080/13651501.2019.1628277; PMID 31232613 · 166 citations
7. **Elizabeth B Liddle** (2011). Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effects of motivation and methylphenidate.. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. DOI 10.1111/j.1469-7610.2010.02333.x; PMID 21073458 · 287 citations
8. **Emilsson B; Gudjonsson G; Sigurdsson JF; Baldursson G; Einarsson E; Olafsdottir H; Young S** (2011). Cognitive behaviour therapy in medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial.. *BMC psychiatry*. DOI 10.1186/1471-244x-11-116; PMID 21787431 · 209 citations
9. **Evans SW; Langberg JM; Schultz BK; Vaughn A; Altaye M; Marshall SA; Zorowski AK** (2016). Evaluation of a school-based treatment program for young adolescents with ADHD.. *Journal of consulting and clinical psychology*. DOI 10.1037/ccp0000057; PMID 26501496 · 155 citations
10. **F B Taylor; J Russo** (2000). Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults.. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. DOI 10.1089/cap.2000.10.311; PMID 11191692 · 181 citations
11. **F B Taylor; J Russo** (2001). Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder.. *Journal of clinical psychopharmacology*. DOI 10.1097/00004714-200104000-00015; PMID 11270920 · 187 citations
12. **F Xavier Castellanos** (2008). Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder.. *Biological psychiatry*. DOI 10.1016/j.biopsych.2007.06.025; PMID 17888409 · 871 citations
13. **Feng A, Zhi D, Feng Y, Jiang R, Fu Z, Xu M, Zhao M, Yu S, Stevens M, Sun L, Calhoun V, Sui J** (2024). Functional imaging derived ADHD biotypes based on deep clustering: a study on personalized medication therapy guidance. *EclinicalMedicine*. DOI 10.1016/j.eclim.2024.102876; PMID 39763511 · 18 citations
14. **Ferrán Catalá-López; Brian Hutton; Amparo Núñez-Beltrán; Matthew J Page; Manuel Ridaio; Diego Macías Saint-Gerons; Miguel A Catalá; Rafael Tabarés-Seisdedos; David Moher** (2017). The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials.. *PloS one*. DOI 10.1371/journal.pone.0180355; PMID 28700715 · 404 citations
15. **Florence D Mowlem; Mina A Rosenqvist; Joanna Martin; Paul Lichtenstein; Philip Asherson; Henrik Larsson** (2019). Sex differences in predicting ADHD clinical diagnosis and pharmacological treatment.. *European child & adolescent psychiatry*. DOI 10.1007/s00787-018-1211-3; PMID 30097723 · 378 citations
16. **Floyd Sallee; Daniel F Connor; Jeffrey H Newcorn** (2013). A review of the rationale and clinical utilization of  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity and related disorders.. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. DOI 10.1089/cap.2013.0028; PMID 23782125 · 64 citations
17. **Frank P Bymaster; Jason S Katner; David L Nelson; Susan K Hemrick-Luecke; Penny G Threlkeld; John H Heiligenstein; S Michelle Morin; Donald R Gehlert; Kenneth W Perry** (2002). Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder.. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. DOI 10.1016/s0893-133x(02)00346-9; PMID 12431845 · 1,143 citations
18. **Gene-Jack Wang; Nora D Volkow; Timothy Wigal; Scott H Kollins; Jeffrey H Newcorn; Frank Telang; Jean Logan; Millard Jayne; Christopher T Wong; Hao Han; Joanna S Fowler; Wei Zhu; James M Swanson** (2013). Long-term stimulant treatment affects brain dopamine transporter level in patients with attention deficit hyperactive disorder.. *PloS one*. DOI 10.1371/journal.pone.0063023; PMID 23696790 · 147 citations
19. **Gonzalo Salazar de Pablo; Claudia Aymerich; Juan Pablo Chart-Pascual; Marco Solmi; Javier Torres-Cortes; Nessma Abdelhazef; Ana Catalan; Olivier Corbelli; Nicoletta Adamo; Philip Shaw; Paolo Fusar-Poli; Samuele Cortese** (2025). Occurrence of Psychosis and Bipolar Disorder in Individuals With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated With Stimulants: A Systematic Review and Meta-Analysis.. *JAMA psychiatry*. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2025.2311; PMID 40900605 · 7 citations
20. **Guilherme V. Polanczyk** (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*. DOI 10.1093/ije/dyt261; PMID 24464188 · 1,827 citations
21. **Hayley J. MacDonald** (2024). The dopamine hypothesis for ADHD: An evaluation of evidence accumulated from human studies and animal models. *Frontiers in Psychiatry*. DOI 10.3389/fpsy.2024.1492126; PMID 39619336 · 92 citations
22. **Heath Rutledge-Jukes; Pallavi Jonnalagadda; Andrew Paul McIntosh; Saso Krstovski; Nicholas Andriani; Ireland R Smith; Lauren Prendergast; James M Lynch** (2024). Lisdexamfetamine's Efficacy in Treating Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Meta-Analysis and Review.. *Cureus*. DOI 10.7759/cureus.68324; PMID 39350825 · 2 citations
23. **Hechtman L; Swanson JM; Sibley MH; Stehli A; Owens EB; Mitchell JT; Arnold LE; Molina BS; Hinshaw SP; Jensen PS; Abikoff HB; Perez Algorra G; Howard AL; Hoza B; Etcovitch J; Houssais S; Lakes KD; Nichols JQ; MTA Cooperative Group** (2016). Functional Adult Outcomes 16 Years After Childhood Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: MTA Results.. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2016.07.774; PMID 27806862 · 293 citations
24. **Heidi Bolland; Maura DiSalvo; Ronna Fried; K Yvonne Woodworth; Timothy Wilens; Stephen V Faraone; Joseph Biederman** (2020). A literature review and meta-analysis on the effects of ADHD medications on functional outcomes.. *Journal of psychiatric research*. DOI 10.1016/j.jpsychires.2020.01.006; PMID 32014701 · 237 citations
25. **Heledd Hart; Joaquim Radua; David Mataix-Cols; Katya Rubia** (2012). Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD).. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. DOI 10.1016/j.neubiorev.2012.08.003; PMID 22922163 · 262 citations
26. **Hennequin G, Vogels TP, Gerstner W** (2012). Nonnormal amplification in random balanced neuronal networks. *Physical Review E*. DOI 10.1103/physreve.86.011909; PMID 23005454 · 101 citations
27. **Hennequin G, Vogels TP, Gerstner W** (2014). Optimal control of transient dynamics in balanced networks supports generation of complex movements. *Neuron*. DOI 10.1016/j.neuron.2014.04.045; PMID 24945778 · 391 citations
28. **Henrik Larsson** (2014). The heritability of clinically diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder across the life span. *Psychological Medicine*. DOI 10.1017/s0033291713002493; PMID 24107258 · 374 citations

1. Hirvikoski T; Lindström T; Carlsson J; Waaler E; Jokinen J; Bølte S (2017). Psychoeducational groups for adults with ADHD and their significant others (PE-GASUS): A pragmatic multicenter and randomized controlled trial.. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. DOI 10.1016/j.eurpsy.2017.04.005; PMID 28641216 · 81 citations
2. Hoxhaj E; Sadohara C; Borel P; D'Amelio R; Sobanski E; Müller H; Feige B; Matthies S; Philipsen A (2018). Mindfulness vs psychoeducation in adult ADHD: a randomized controlled trial.. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. DOI 10.1007/s00406-018-0868-4; PMID 29356899 · 95 citations
3. Hui Chen (2023). Can biomarkers be used to diagnose attention deficit hyperactivity disorder?. *Frontiers in Psychiatry*. DOI 10.3389/fpsy.2023.1026616; PMID 36970271 · 20 citations
4. J J S Kooij; D Bijainga; L Salerno; R Jaeschke; I Bitter; J Balázs; J Thome; G Dom; S Kasper; C Nunes Filipe; S Stes; P Mohr; S Leppämäki; M Casas; J Bobes; J M Mccarthy; V Richarte; A Kjemis Philipsen; A Pehlivanidis; A Niemela; B Styr; B Semerci; B Bolea-Alamanac; D Edvinsson; D Baeyens; D Wynchank; E Sobanski; A Philipsen; F McNicholas; H Caci; I Mihailescu; I Manor; I Dobrescu; T Saito; J Krause; J Fayyad; J A Ramos-Quiroga; K Foeken; F Rad; M Adamou; M Ohlmeier; M Fitzgerald; M Gill; M Lensing; N Motavalli Mukaddes; P Brudkiewicz; P Gustafsson; P Tani; P Oswald; P J Carpentier; P De Rossi; R Delorme; S Markovska Simoska; S Pallanti; S Young; S Bejerot; T Lehtonen; J Kustow; U Müller-Sedgwick; T Hirvikoski; V Pironti; Y Ginsberg; Z Félégházy; M P Garcia-Portilla; P Asherson (2019). Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD.. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. DOI 10.1016/j.eurpsy.2018.11.001; PMID 30453134 · 686 citations
5. Jacob N S Jackson; James MacKillop (2016). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Monetary Delay Discounting: A Meta-Analysis of Case-Control Studies.. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*. DOI 10.1016/j.bpsc.2016.01.007; PMID 27722208 · 169 citations
6. Jacob U Fog; Habibeh Khoshbouei; Marion Holy; William A Owens; Christian Bjerggaard Vaegter; Namita Sen; Yelyzaveta Nikandrova; Erica Bowton; Douglas G McMahon; Roger J Colbran; Lynette C Daws; Harald H Sitte; Jonathan A Javitch; Aurelio Galli; Ulrik Gether (2006). Calmodulin kinase II interacts with the dopamine transporter C terminus to regulate amphetamine-induced reverse transport.. *Neuron*. DOI 10.1016/j.neuron.2006.06.028; PMID 16908408 · 220 citations
7. Jae Han Kim; Jong Yeob Kim; Jinhee Lee; Gwang Hun Jeong; Eun Lee; San Lee; Keum Hwa Lee; Andreas Kronbichler; Brendon Stubbs; Marco Solmi; Ai Koyanagi; Sung Hwi Hong; Elena Dragioti; Louis Jacob; Andre R Brunoni; Andre F Carvalho; Joaquim Radua; Trevor Thompson; Lee Smith; Hans Oh; Lin Yang; Igor Grabovac; Felipe Schuch; Michele Fornaro; Andrew Stickley; Theodor B Rais; Gonzalo Salazar de Pablo; Jae Il Shin; Paolo Fusar-Poli (2020). Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review.. *The lancet. Psychiatry*. DOI 10.1016/s2215-0366(20)30312-6; PMID 33069318 · 271 citations
8. James M Swanson; L Eugene Arnold; Brooke S G Molina; Margaret H Sibley; Lily T Hechtman; Stephen P Hinshaw; Howard B Abikoff; Annamaria Stehli; Elizabeth B Owens; John T Mitchell; Quyen Nichols; Andrea Howard; Laurence L Greenhill; Betsy Hoza; Jeffrey H Newcorn; Peter S Jensen; Benedetto Vitiello; Timothy Wigal; Jeffery N Epstein; Leanne Tamm; Kimberly D Lakes; James Waxmonsky; Marc Lerner; Joy Etcovitch; Desiree W Murray; Maximilian Muenke; Maria T Acosta; Mauricio Arcos-Burgos; William E Pelham; Helena C Kraemer; MTA Cooperative Group (2017). Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression.. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. DOI 10.1111/jcpp.12684; PMID 28295312 · 291 citations
9. James M. Shine; Michael Breakspear; Peter T. Bell; Kaylena A. Ehgoetz Martens; Richard Shine; Oluwasanmi Koyejo; Olaf Sporns; Russell A. Poldrack (2019). Human cognition involves the dynamic integration of neural activity and neuromodulatory systems. *Nature Neuroscience*. DOI 10.1038/s41593-018-0312-0; PMID 30664771 · 593 citations
10. James M. Shine; Oluwasanmi Koyejo; Russell A. Poldrack (2016). Temporal metastates are associated with differential patterns of time-resolved connectivity, network topology, and attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. DOI 10.1073/pnas.1604898113; PMID 27528672 · 226 citations
11. James M. Swanson (2007). Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1097/chi.0b013e3180686d7e; PMID 17667480 · 329 citations
12. Jans T; Jacob C; Warnke A; Zwanzer U; Groß-Lesch S; Matthies S; Borel P; Hennighausen K; Haack-Dees B; Rösler M; Retz W; von Gontard A; Hänig S; Sobanski E; Alm B; Poustka L; Hohmann S; Colla M; Gentschow L; Jaite C; Kappel V; Becker K; Holtmann M; Freitag C; Graf E; Ihorst G; Philipsen A (2015). Does intensive multimodal treatment for maternal ADHD improve the efficacy of parent training for children with ADHD? A randomized controlled multicenter trial.. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. DOI 10.1111/jcpp.12443; PMID 26123832 · 56 citations
13. Janssen L; Kan CC; Carpentier PJ; Sizoo B; Hepark S; Schellekens MPJ; Donders ART; Buitelaar JK; Speckens AEM (2019). Mindfulness-based cognitive therapy v. treatment as usual in adults with ADHD: a multicentre, single-blind, randomised controlled trial.. *Psychological medicine*. DOI 10.1017/s0033291718000429; PMID 29486807 · 79 citations
14. Jason S Nomi (2018). Resting-State Brain Signal Variability in Prefrontal Cortex Is Associated With ADHD Symptom Severity in Children.. *Frontiers in human neuroscience*. DOI 10.3389/fnhum.2018.00090; PMID 29593515 · 57 citations
15. Jennie Garcia-Olivares; Brittney Yegla; Khanum Ridler; Gaia Rizzo; Zhen Fan; Amy Llopis Amenta; Anton Forsberg Moren; Christer Halldin; Vladimir Stepanov; Jennifer Koch; Chungping Yu; Jonathan Rubin; Vladimir Maletic; Eugenii A Rabiner (2026). Viloxazine occupies the 5-HT2C receptor in the Macaca fascicularis brain in vivo: a [11C]CIMBI-36 positron emission tomography study.. *The international journal of neuropsychopharmacology*. DOI 10.1093/ijnp/pyag034; PMID 42335010 · 0 citations
16. Jesse Elliott; Amy Johnston; Don Husereau; Shannon E Kelly; Caroline Eagles; Alice Charach; Shu-Ching Hsieh; Zemin Bai; Alomgir Hossain; Becky Skidmore; Eva Tsakonas; Dagmara Chojceki; Muhammad Mamdani; George A Wells (2020). Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis.. *PloS one*. DOI 10.1371/journal.pone.0240584; PMID 33085721 · 83 citations
17. Jessica C Agnew-Blais; Guilherme V Polanczyk; Andrea Danese; Jasmin Wertz; Terrie E Moffitt; Louise Arseneault (2016). Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood.. *JAMA psychiatry*. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2016.0465; PMID 27192174 · 463 citations
18. Jessica C Agnew-Blais; Guilherme V Polanczyk; Andrea Danese; Jasmin Wertz; Terrie E Moffitt; Louise Arseneault (2018). Young adult mental health and functional outcomes among individuals with remitted, persistent and late-onset ADHD.. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. DOI 10.1192/bjp.2018.97; PMID 29957167 · 77 citations
19. Joel Nigg (2022). Parsing ADHD with Temperament Traits.. *Current directions in psychological science*. DOI 10.1177/09637214221098079; PMID 36188231 · 30 citations
20. Joel T Nigg (2005). Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade.. *Biological psychiatry*. DOI 10.1016/j.biopsych.2004.11.011; PMID 15950017 · 520 citations
21. Joel T Nigg; H Hill Goldsmith; Jennifer Sachek (2004). Temperament and attention deficit hyperactivity disorder: the development of a multiple pathway model.. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*. DOI 10.1207/s15374424jccp3301\_5; PMID 15028540 · 382 citations

1. Jonas Hannestad; Jean-Dominique Gallezot; Beata Planeta-Wilson; Shu-Fei Lin; Wendol A Williams; Christopher H van Dyck; Robert T Malison; Richard E Carson; Yu-Shin Ding (2010). Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo. *Biological psychiatry*. DOI 10.1016/j.biopsych.2010.06.017; PMID 20691429 · 240 citations
2. Jonatan Fullerton Støier; Aino Konomi-Pilkati; Mia Apuschkin; Freja Herborg; Ulrik Gether (2023). Amphetamine-induced reverse transport of dopamine does not require cytosolic Ca<sup>2+</sup>. *The Journal of biological chemistry*. DOI 10.1016/j.jbc.2023.105063; PMID 37468107 · 18 citations
3. Jonathan D. Power; Alexander L. Cohen; Steven M. Nelson; Gagan S. Wig; Kelly A. Barnes; Jessica A. Church; Alecia C. Vogel; Timothy O. Laumann; Fran M. Miezin; Bradley L. Schlaggar; Steven E. Petersen (2011). Functional Network Organization of the Human Brain. *Neuron*. DOI 10.1016/j.neuron.2011.09.006; PMID 22099467 · 4,480 citations
4. Jonathan D. Power; Kelly A. Barnes; Abraham Z. Snyder; Bradley L. Schlaggar; Steven E. Petersen (2011). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*. DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.10.018; PMID 22019881 · 7,963 citations
5. Jonathan Posner; Guilherme V Polanczyk; Edmund Sonuga-Barke (2020). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet (London, England)*. DOI 10.1016/s0140-6736(19)33004-1; PMID 31982036 · 846 citations
6. K Rubia (2019). Functional connectivity changes associated with fMRI neurofeedback of right inferior frontal cortex in adolescents with ADHD. *NeuroImage*. DOI 10.1016/j.neuroimage.2018.11.055; PMID 30513395 · 114 citations
7. Kaminski A, Xie H, Hawkins B, Vaidya CJ (2024). Change in striatal functional connectivity networks across 2 years due to stimulant exposure in childhood ADHD: results from the ABCD sample. *Translational Psychiatry*. DOI 10.1038/s41398-024-03165-7; PMID 39505862 · 9 citations
8. Kate Langley; Joanna Martin; Anita Thapar (2022). Genetics of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Current topics in behavioral neurosciences*. DOI 10.1007/7854\_2022\_338; PMID 35538303 · 5 citations
9. Kay BP, Wheelock MD, Siegel JS, Raut RV, Chauvin RJ, Metoki A, Rajesh A, Eck A, Pollaro J, Wang A, Suljic V, Adeyemo B, Baden NJ, Scheidter KM, Monk JS, Whiting FI, Ramirez-Perez N, Krimmel SR, Shinohara RT, Tervo-Clemmens B, Hermosillo RJM, Nelson SM, Hendrickson TJ, Madison T, Moore LA, Miranda-Dominguez O, Randolph A, Feczko E, Roland JL, Nicol GE, Laumann TO, Marek S, Gordon EM, Raichle ME, Barch DM, Fair DA, Dosenbach NUF (2025). Stimulant medications affect arousal and reward, not attention networks. *Cell*. DOI 10.1016/j.cell.2025.11.039; PMID 41448140 · 11 citations
10. Kelsey K Wiggs; Zheng Chang; Patrick D Quinn; Kwan Hur; Robert Gibbons; David Dunn; Isabell Brikell; Henrik Larsson; Brian M D'Onofrio (2018). Attention-deficit/hyperactivity disorder medication and seizures. *Neurology*. DOI 10.1212/wnl.0000000000005213; PMID 29476037 · 44 citations
11. Kevin M Antshel; Natalie Russo (2019). Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Current psychiatry reports*. DOI 10.1007/s11920-019-1020-5; PMID 30903299 · 455 citations
12. Kollins SH; Childress A; Heusser AC; Lutz J (2021). Effectiveness of a digital therapeutic as adjunct to treatment with medication in pediatric ADHD. *NPJ digital medicine*. DOI 10.1038/s41746-021-00429-0; PMID 33772095 · 104 citations
13. Kollins SH; DeLoss DJ; Cañadas E; Lutz J; Findling RL; Keefe RSE; Epstein JN; Cutler AJ; Faraone SV (2020). A novel digital intervention for actively reducing severity of paediatric ADHD (STARS-ADHD): a randomised controlled trial. *The Lancet. Digital health*. DOI 10.1016/s2589-7500(20)30017-0; PMID 33334505 · 403 citations
14. Kowalczyk OS, Cubillo AI, Criaud M, Giampietro V, O'Daly OG, Mehta MA, Rubia K (2023). Single-dose effects of methylphenidate and atomoxetine on functional connectivity during an n-back task in boys with ADHD. *Psychopharmacology*. DOI 10.1007/s00213-023-06422-7; PMID 37500785 · 14 citations
15. Kowalczyk OS, Cubillo AI, Smith A, Barrett N, Giampietro V, Brammer M, Simmons A, Rubia K (2019). Methylphenidate and atomoxetine normalise frontoparietal underactivation during sustained attention in ADHD adolescents. *European Neuropsychopharmacology*. DOI 10.1016/j.euroneuro.2019.07.139; PMID 31358436 · 67 citations
16. Krakauer JW, Ghazanfar AA, Gomez-Marin A, MacIver MA, Poeppel D (2017). Neuroscience needs behavior: correcting a reductionist bias. *Neuron*. DOI 10.1016/j.neuron.2016.12.041; PMID 28182904 · 1,511 citations
17. Kun Qin (2026). Different Changes in Brain Functional Networks Following 12-Week Psychostimulant Treatment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Youth With and Without Familial Risk for Bipolar I Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2025.07.421; PMID 40712681 · 1 citations
18. Kurt P Schulz; Jin Fan; Anne-Claude V Bédard; Suzanne M Clerkin; Iliyan Ivanov; Cheuk Y Tang; Jeffrey M Halperin; Jeffrey H Newcorn (2012). Common and unique therapeutic mechanisms of stimulant and nonstimulant treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry*. DOI 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2053; PMID 22945622 · 115 citations
19. Lam AP; Matthies S; Graf E; Colla M; Jacob C; Sobanski E; Alm B; Rösler M; Retz W; Retz-Junginger P; Kis B; Abdel-Hamid M; Müller HHO; Lücke C; Huss M; Jans T; Berger M; Tebartz van Elst L; Philipson A; Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy in Adult ADHD Study (COMPAS) Consortium (2019). Long-term Effects of Multimodal Treatment on Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms: Follow-up Analysis of the COMPAS Trial. *JAMA network open*. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2019.4980; PMID 31150084 · 61 citations
20. Langberg JM; Dvorsky MR; Molitor SJ; Bourchtein E; Eddy LD; Smith ZR; Oddo LE; Eadeh HM (2018). Overcoming the research-to-practice gap: A randomized trial with two brief homework and organization interventions for students with ADHD as implemented by school mental health providers. *Journal of consulting and clinical psychology*. DOI 10.1037/ccp0000265; PMID 29172596 · 75 citations
21. Laura Ghirardi; Henrik Larsson; Zheng Chang; Qi Chen; Patrick D Quinn; Kwan Hur; Robert D Gibbons; Brian M D'Onofrio (2020). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication and Unintentional Injuries in Children and Adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2019.06.010; PMID 31302218 · 34 citations
22. Laurel A Habel; William O Cooper; Colin M Sox; K Arnold Chan; Bruce H Fireman; Patrick G Arbogast; T Craig Cheetham; Virginia P Quinn; Sascha Dublin; Denise M Boudreau; Susan E Andrade; Pamela A Pawloski; Marsha A Raebel; David H Smith; Ninah Achacoso; Connie Uratsu; Alan S Go; Steve Sidney; Mai N Nguyen-Huynh; Wayne A Ray; Joe V Selby (2011). ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA*. DOI 10.1001/jama.2011.1830; PMID 22161946 · 296 citations
23. Lauren V Moran; Dost Ongur; John Hsu; Victor M Castro; Roy H Perlis; Sebastian Schneeweiss (2019). Psychosis with Methylphenidate or Amphetamine in Patients with ADHD. *The New England journal of medicine*. DOI 10.1056/nejmoa1813751; PMID 30893533 · 180 citations
24. Laurence L Greenhill; James M Swanson; Lily Hechtman; James Waxmonsky; L Eugene Arnold; Brooke S G Molina; Stephen P Hinshaw; Peter S Jensen; Howard B Abikoff; Timothy Wigal; Annamaria Stehli; Andrea Howard; Michael Hermanussen; Tomasz Hanć; MTA Cooperative Group (2020). Trajectories of Growth Associated With Long-Term Stimulant Medication in the Multimodal Treatment Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2019.06.019; PMID 31421233 · 70 citations
25. Laurence L. Greenhill (2006). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1097/01.chi.0000205709.63571.c9; PMID 16601402 · 143 citations

1. **Le Zhang; Honghui Yao; Lin Li; Ebba Du Rietz; Pontus Andell; Miguel Garcia-Argibay; Brian M D'Onofrio; Samuele Cortese; Henrik Larsson; Zheng Chang** (2022). Risk of Cardiovascular Diseases Associated With Medications Used in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis.. *JAMA network open*. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2022.43597; PMID 36416824 · 103 citations
2. **Le Zhang; Lin Li; Pontus Andell; Miguel Garcia-Argibay; Patrick D Quinn; Brian M D'Onofrio; Isabell Brikell; Ralf Kuja-Halkola; Paul Lichtenstein; Kristina Johnell; Henrik Larsson; Zheng Chang** (2024). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and Long-Term Risk of Cardiovascular Diseases.. *JAMA psychiatry*. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2023.4294; PMID 37991787 · 142 citations
3. **Le Zhang; Nanbo Zhu; Arvid Sjölander; Mikail Nourredine; Lin Li; Miguel Garcia-Argibay; Ralf Kuja-Halkola; Isabell Brikell; Paul Lichtenstein; Brian M D'Onofrio; Henrik Larsson; Samuele Cortese; Zheng Chang** (2025). ADHD drug treatment and risk of suicidal behaviours, substance misuse, accidental injuries, transport accidents, and criminality: emulation of target trials.. *BMJ (Clinical research ed.)*. DOI 10.1136/bmj-2024-083658; PMID 40803836 · 44 citations
4. **Leanne Tamm** (2025). Exploring the neural basis of reaction time variability in ADHD: The importance of examining data at the trial level.. *Neuroimage. Reports*. DOI 10.1016/j.nyrip.2025.100263; PMID 40511327 · 2 citations
5. **Lee S; Hill TR; Johnson B; Testa R; Priya V; Spencer-Smith M; Coghill D** (2022). Can Neurocognitive Outcomes Assist Measurement-Based Care for Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? A Systematic Review and Meta-Analyses of the Relationships Among the Changes in Neurocognitive Functions and Clinical Outcomes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Pharmacological and Cognitive Training Interventions.. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. DOI 10.1089/cap.2022.0028; PMID 35704876 · 16 citations
6. **Lee YC; Chen CR; Lin KC** (2022). Effects of Mindfulness-Based Interventions in Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.. *International journal of environmental research and public health*. DOI 10.3390/ijerph192215198; PMID 36429915 · 63 citations
7. **Lekai Luo** (2023). Patterns of brain dynamic functional connectivity are linked with attention-deficit/hyperactivity disorder-related behavioral and cognitive dimensions.. *Psychological medicine*. DOI 10.1017/s0033291723000089; PMID 36748350 · 48 citations
8. **Lenard A Adler; Stephen V Faraone; Thomas J Spencer; Patricia Berglund; Samuel Alperin; Ronald C Kessler** (2017). The structure of adult ADHD.. *International journal of methods in psychiatric research*. DOI 10.1002/mpr.1555; PMID 28211596 · 127 citations
9. **Lenard A Adler; Thomas J Spencer; David W Williams; Rodney J Moore; David Michelson** (2008). Long-term, open-label safety and efficacy of atomoxetine in adults with ADHD: final report of a 4-year study.. *Journal of attention disorders*. DOI 10.1177/1087054708316250; PMID 18448861 · 89 citations
10. **Lenard A Adler; Thomas Spencer; Thomas E Brown; James Holdnack; Keith Saylor; Kory Schuh; Paula T Trzepacz; David W Williams; Douglas Kelsey** (2009). Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial.. *Journal of clinical psychopharmacology*. DOI 10.1097/jcp.0b013e318192e4a0; PMID 19142107 · 142 citations
11. **Lidy M. Pelsler** (2011). Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. DOI 10.1016/s0140-6736(10)62227-1; PMID 21296237 · 215 citations
12. **Lin Li; Nanbo Zhu; Le Zhang; Ralf Kuja-Halkola; Brian M D'Onofrio; Isabell Brikell; Paul Lichtenstein; Samuele Cortese; Henrik Larsson; Zheng Chang** (2024). ADHD Pharmacotherapy and Mortality in Individuals With ADHD.. *JAMA*. DOI 10.1001/jama.2024.0851; PMID 38470385 · 119 citations
13. **Lopez PL; Torrente FM; Ciapponi A; Lischinsky AG; Cetkovich-Bakmas M; Rojas JI; Romano M; Manes FF** (2018). Cognitive-behavioural interventions for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults.. *The Cochrane database of systematic reviews*. DOI 10.1002/14651858.cd010840.pub2; PMID 29566425 · 141 citations
14. **Lu Liu** (2024). Interference of default mode on attention networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and its association with genetic variants and treatment outcomes.. *CNS neuroscience & therapeutics*. DOI 10.1111/cns.14900; PMID 39145420 · 12 citations
15. **Lucina Q Uddin** (2008). Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD.. *Journal of neuroscience methods*. DOI 10.1016/j.jneumeth.2007.11.031; PMID 18190970 · 459 citations
16. **Luis C Farhat; Alice Lannes; Cinzia Del Giovane; Valeria Parlatini; Miguel Garcia-Argibay; Edoardo G Ostinelli; Anneka Tomlinson; Zheng Chang; Henrik Larsson; Cristiano Fava; François Montastruc; Andrea Cipriani; Alexis Revet; Samuele Cortese** (2025). Comparative cardiovascular safety of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis.. *The lancet. Psychiatry*. DOI 10.1016/s2215-0366(25)00062-8; PMID 40203844 · 21 citations
17. **Luis C Farhat; José M Flores; Victor J Avila-Quintero; Guilherme V Polanczyk; Andrea Cipriani; Toshi A Furukawa; Michael H Bloch; Samuele Cortese** (2024). Treatment Outcomes With Licensed and Unlicensed Stimulant Doses for Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis.. *JAMA psychiatry*. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2023.3985; PMID 37878348 · 18 citations
18. **Luis Marcos-Vidal** (2018). Local functional connectivity suggests functional immaturity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder.. *Human brain mapping*. DOI 10.1002/hbm.24013; PMID 29473262 · 45 citations
19. **Luke J Norman** (2023). Evidence from "big data" for the default-mode hypothesis of ADHD: a mega-analysis of multiple large samples.. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. DOI 10.1038/s41386-022-01408-z; PMID 36100657 · 43 citations
20. **Luke J Norman** (2025). Cross-Sectional Mega-Analysis of Resting-State Alterations Associated with Autism and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents.. *Nature. Mental health*. DOI 10.1038/s44220-025-00431-5; PMID 41446723 · 10 citations
21. **Lukito S; Lam SL; Criaud M; Westwood S; Kowalczyk OS; Curran S; Barrett N; Abbott C; Liang H; Simonoff E; Barker GJ; Giampietro V; Rubia K** (2024). Effects of fMRI neurofeedback of right inferior frontal cortex on inhibitory brain activation in children with ADHD.. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. DOI 10.1098/rstb.2023.0097; PMID 39428885 · 9 citations
22. **M John Broulidakis** (2022). Default mode network connectivity and attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescence: Associations with delay aversion and temporal discounting, but not mind wandering.. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. DOI 10.1016/j.ijpsycho.2022.01.007; PMID 35032471 · 24 citations
23. **Maarten Mennes** (2011). Resting state functional connectivity correlates of inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder.. *Frontiers in psychiatry*. DOI 10.3389/fpsy.2011.00083; PMID 22470352 · 66 citations
24. **Manza P, Shokri-Kojori E, Wiers CE, Kroll D, Feldman D, McPherson K, Biesecker E, Dennis E, Johnson A, Kelleher A, Qu S, Tomasi D, Wang GJ, Volkow ND** (2022). Sex differences in methylphenidate-induced dopamine increases in ventral striatum. *Molecular Psychiatry*. DOI 10.1038/s41380-021-01294-9; PMID 34707237 · 45 citations
25. **Manza P, Tomasi D, Demiral SB, Shokri-Kojori E, Lildharrie C, Lin E, Wang GJ, Volkow ND** (2025). Neural basis for individual differences in the attention-enhancing effects of methylphenidate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. DOI 10.1073/pnas.2423785122; PMID 40127280 · 12 citations

1. Marcus E. Raichle; Ann Mary MacLeod; Abraham Z. Snyder; William J. Powers; Debra A. Gusnard; Gordon L. Shulman (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. DOI 10.1073/pnas.98.2.676; PMID 11209064 · 12,505 citations
2. Margaret H Sibley; Traci M Kennedy; James M Swanson; L Eugene Arnold; Peter S Jensen; Lily T Hechtman; Brooke S G Molina; Andrea Howard; Laurence Greenhill; Andrea Chronis-Tuscano; John T Mitchell; Jeffrey H Newcorn; Luis A Rohde; Stephen P Hinshaw (2024). Characteristics and Predictors of Fluctuating Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the Multimodal Treatment of ADHD (MTA) Study.. *The Journal of clinical psychiatry*. DOI 10.4088/jcp.24m15395; PMID 39431909 · 29 citations
3. Margaret H. Sibley; Paulo A. Graziano; Stefany Coxe; Timothy F. Page; Pablo Martin (2025). Three-Year Effects of Motivational Interviewing-Enhanced Behavior Therapy for Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Community-Based Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2024.10.009; PMID 39442667 · 3 citations
4. Martine Hoogman; Janita Bralten; Derrek P Hibar; Maarten Mennes; Marcel P Zwiers; Lizanne S J Schwenen; Kimm J E van Hulzen; Sarah E Medland; Elena Shumskaya; Neda Jahanshad; Patrick de Zeeuw; Eszter Szekely; Gustavo Sudre; Thomas Wolfers; Alberdingk M H Onnink; Janneke T Dammers; Jeanette C Mostert; Yolanda Vives-Gilabert; Gregor Kohls; Eileen Oberwelland; Jochen Seitz; Martin Schulz-Rüther; Sara Ambrosino; Alysa E Doyle; Marie F Høvik; Margaretha Drumsdahl; Leanne Tamm; Theo G M van Erp; Anders Dale; Andrew Schork; Annette Conzelmann; Kathrin Zierhut; Ramona Baur; Hazel McCarthy; Yuliya N Yoncheva; Ana Cubillo; Kaylita Chantiluke; Mitul A Mehta; Yannis Paloyelis; Sarah Hohmann; Sarah Baumeister; Ivanei Bramati; Paulo Mattos; Fernanda Tovar-Moll; Pamela Douglas; Tobias Banaschewski; Daniel Brandeis; Jonna Kuntsi; Philip Asherson; Katya Rubia; Clare Kelly; Adriana Di Martino; Michael P Milham; Francisco X Castellanos; Thomas Frodl; Mariam Zentis; Klaus-Peter Lesch; Andreas Reif; Paul Pauli; Terry L Jernigan; Jan Haavik; Kerstin J Plessen; Astri J Lundervold; Kenneth Hugdahl; Larry J Seidman; Joseph Biederman; Nanda Rommelse; Dirk J Heslenfeld; Catharina A Hartman; Pieter J Hoekstra; Jaap Oosterlaan; Georg von Polier; Kerstin Konrad; Oscar Vilarroya; Josep Antoni Ramos-Quiroga; Joan Carles Soliva; Sarah Durston; Jan K Buitelaar; Stephen V Faraone; Philip Shaw; Paul M Thompson; Barbara Franke (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis.. *The lancet. Psychiatry*. DOI 10.1016/s2215-0366(17)30049-4; PMID 28219628 · 912 citations
5. Martine Hoogman; Ryan Muetzel; Joao P Guimaraes; Elena Shumskaya; Maarten Mennes; Marcel P Zwiers; Neda Jahanshad; Gustavo Sudre; Thomas Wolfers; Eric A Earl; Juan Carlos Soliva Vila; Yolanda Vives-Gilabert; Sabin Khadka; Stephanie E Novotny; Catharina A Hartman; Dirk J Heslenfeld; Lizanne F S Schwenen; Sara Ambrosino; Bob Oranje; Patrick de Zeeuw; Tiffany M Chaim-Avincini; Pedro G P Rosa; Marcus V Zanetti; Charles B Malpas; Gregor Kohls; Georg G von Polier; Jochen Seitz; Joseph Biederman; Alysa E Doyle; Anders M Dale; Theo G M van Erp; Jeffery N Epstein; Terry L Jernigan; Ramona Baur-Streubel; Georg C Ziegler; Kathrin C Zierhut; Anouk Schranter; Marie F Høvik; Astri J Lundervold; Clare Kelly; Hazel McCarthy; Norbert Skokauskas; Ruth L O'Gorman Tuura; Anna Calvo; Sara Lera-Miguel; Rosa Nicolau; Kaylita C Chantiluke; Anastasia Christakou; Alasdair Vance; Mara Cercignani; Matt C Gabel; Philip Asherson; Sarah Baumeister; Daniel Brandeis; Sarah Hohmann; Ivanei E Bramati; Fernanda Tovar-Moll; Andreas J Fallgatter; Bernd Kardatzki; Lena Schwarz; Anatoly Anikin; Alexandr Baranov; Tinatin Gogberashvili; Dmitry Kapilushniy; Anastasia Solovieva; Hanan El Marroun; Tonya White; Georgii Karkashadze; Leyla Namazova-Baranova; Thomas Ethofer; Paulo Mattos; Tobias Banaschewski; David Coghill; Kerstin J Plessen; Jonna Kuntsi; Mitul A Mehta; Yannis Paloyelis; Neil A Harrison; Mark A Bellgrove; Tim J Silk; Ana I Cubillo; Katya Rubia; Luisa Lazaro; Silvia Brem; Susanne Walitza; Thomas Frodl; Mariam Zentis; Francisco X Castellanos; Yuliya N Yoncheva; Jan Haavik; Liesbeth Reneman; Annette Conzelmann; Klaus-Peter Lesch; Paul Pauli; Andreas Reif; Leanne Tamm; Kerstin Konrad; Eileen Oberwelland Weiss; Geraldo F Busatto; Mario R Louza; Sarah Durston; Pieter J Hoekstra; Jaap Oosterlaan; Michael C Stevens; J Antoni Ramos-Quiroga; Oscar Vilarroya; Damien A Fair; Joel T Nigg; Paul M Thompson; Jan K Buitelaar; Stephen V Faraone; Philip Shaw; Henning Tiemeier; Janita Bralten; Barbara Franke (2019). Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples.. *The American journal of psychiatry*. DOI 10.1176/appi.ajp.2019.18091033; PMID 31014101 · 488 citations
6. Masaki Oya; Kiwamu Matsuoka; Manabu Kubota; Soichiro Kitamura; Yuko Kataoka; Naomi Kokubo; Keisuke Takahata; Chie Seki; Hironobu Endo; Kenji Tagai; Yuhei Takado; Kosei Hirata; Masanori Ichihashi; Shin Kurose; Nobumasa Kato; Genichi Sugihara; Masaaki Shimizu; Shunsuke Takagi; Wakako Ito; Motoaki Nakamura; Makoto Higuchi; Hidehiko Takahashi (2026). Effects of Extended-Release Methylphenidate on Dopamine and Norepinephrine Transporters in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Longitudinal Dual-Tracer PET Study.. *Psychiatry and clinical neurosciences*. DOI 10.1111/pcn.13911; PMID 41128391 · 1 citations
7. Matthew A Weber; Mackenzie M Conlon; Hannah R Stutt; Linder Wendt; Patrick Ten Eyck; Nandakumar S Narayanan (2022). Quantifying the inverted U: A meta-analysis of prefrontal dopamine, D1 receptors, and working memory.. *Behavioral neuroscience*. DOI 10.1037/bne0000512; PMID 35389678 · 32 citations
8. Maurizio Corbetta; Gordon L. Shulman (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. DOI 10.1038/nrn755; PMID 11994752 · 13,157 citations
9. Mazzetti C, Gonzales Damatac C, Sprooten E, Ter Huurne N, Buitelaar JK, Jensen O (2022). Dorsal-to-ventral imbalance in the superior longitudinal fasciculus mediates methylphenidate's effect on beta oscillations in ADHD. *Psychophysiology*. DOI 10.1111/psyp.14008; PMID 35165906 · 12 citations
10. Menon V (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*. DOI 10.1016/j.tics.2011.08.003; PMID 21908230 · 4,286 citations
11. Merrill BM; Macphee FL; Burrows-MacLean L; Coles EK; Wymbs BT; Chacko A; Walker K; Wymbs F; Garefino A; Robb Mazzant J; Gnagy EM; Waxmonsky JG; Massetti GM; Waschbusch DA; Fabiano GA; Pelham WE (2023). Single and Combined Effects of Multiple Intensities of Behavioral Modification and Methylphenidate for Children with ADHD in the Home Setting.. *Research on child and adolescent psychopathology*. DOI 10.1007/s10802-023-01093-6; PMID 37382748 · 6 citations
12. Michael A Mooney (2024). Cumulative Effects of Resting-State Connectivity Across All Brain Networks Significantly Correlate with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms.. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1202-23.2023; PMID 38286629 · 22 citations
13. Michael Fox; Abraham Z. Snyder; Justin L. Vincent; Maurizio Corbetta; David C. Van Essen; Marcus E. Raichle (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. DOI 10.1073/pnas.0504136102; PMID 15976020 · 8,923 citations
14. Michael H. Bloch (2011). Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2011.06.008; PMID 21961774 · 415 citations
15. Michael M Plichta; Anouk Scheres (2014). Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature.. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. DOI 10.1016/j.neubiorev.2013.07.012; PMID 23928090 · 431 citations
16. Michael W. Cole; Jeremy R. Reynolds; Jonathan D. Power; Grega Repovs; Alan Anticevic; Todd S. Braver (2013). Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nature Neuroscience*. DOI 10.1038/nn.3470; PMID 23892552 · 1,836 citations

1. Michelini G, Lenartowicz A, Diaz-Fong JP, Bilder RM, McGough JJ, McCracken JT, Loo SK (2023). Methylphenidate, Guanfacine, and Combined Treatment Effects on Electroencephalography Correlates of Spatial Working Memory in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2022.06.017; PMID 35963558 · 10 citations
2. Michelini G, Lenartowicz A, Vera JD, Bilder RM, McGough JJ, McCracken JT, Loo SK (2023). Electrophysiological and Clinical Predictors of Methylphenidate, Guanfacine, and Combined Treatment Outcomes in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2022.08.001; PMID 35963559 · 14 citations
3. Miguel Garcia-Argibay, Tore Hofstad, Ingvar Bjelland, Samuele Cortese, Arnstein Mykletun (2026). ADHD medication discontinuation and non-adherence: a Norwegian population-based register study.. *BMJ mental health*. DOI 10.1136/bmjment-2026-302649; PMID 42331561 · 0 citations
4. Min Wang; Brian P Ramos; Constantinos D Paspalas; Yousheng Shu; Arthur Simen; Alvaro Duque; Susheel Vijayraghavan; Avis Brennan; Anne Dudley; Eric Nou; James A Mazer; David A McCormick; Amy F T Arnsten (2007). Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex.. *Cell*. DOI 10.1016/j.cell.2007.03.015; PMID 17448997 · 683 citations
5. Mizuno Y, Cai W, Supekar K, Makita K, Takiguchi S, Silk TJ, Tomoda A, Menon V (2023). Methylphenidate Enhances Spontaneous Fluctuations in Reward and Cognitive Control Networks in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. DOI 10.1016/j.bpsc.2022.10.001; PMID 36717325 · 18 citations
6. Molina BSG; Hinshaw SP; Swanson JM; Arnold LE; Vitiello B; Jensen PS; Epstein JN; Hoza B; Hechtman L; Abikoff HB; Elliott GR; Greenhill LL; Newcorn JH; Wells KC; Wigal T; Gibbons RD; Hur K; Houck PR; MTA Cooperative Group (2009). The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study.. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1097/chi.0b013e31819c23d0; PMID 19318991 · 1,182 citations
7. Morteza Jafarinia; Mohammad-Reza Mohammadi; Amirhossein Modabbernia; Mandana Ashrafi; Danial Khajavi; Mina Tabrizi; Noorollah Yadegari; Shahin Akhondzadeh (2012). Bupropion versus methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized double-blind study.. *Human psychopharmacology*. DOI 10.1002/hup.2242; PMID 22806822 · 43 citations
8. MTA Cooperative Group (2004). National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder.. *Pediatrics*. DOI 10.1542/peds.113.4.754; PMID 15060224 · 593 citations
9. MTA Cooperative Group (2004). National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment.. *Pediatrics*. DOI 10.1542/peds.113.4.762; PMID 15060225 · 390 citations
10. Murphy BK, Miller KD (2009). Balanced amplification: a new mechanism of selective amplification of neural activity patterns. *Neuron*. DOI 10.1016/j.neuron.2009.02.005; PMID 19249282 · 384 citations
11. Muthuraman Muthuraman (2019). Multimodal alterations of directed connectivity profiles in patients with attention-deficit/hyperactivity disorders.. *Scientific reports*. DOI 10.1038/s41598-019-56398-8; PMID 31882672 · 26 citations
12. N D Volkow; G Wang; J S Fowler; J Logan; M Gerasimov; L Maynard; Y Ding; S J Gatley; A Gifford; D Franceschi (2001). Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain.. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. DOI 10.1523/jneurosci.21-02-j0001.2001; PMID 11160455 · 769 citations
13. N D Volkow; J S Fowler; G Wang; Y Ding; S J Gatley (2002). Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies.. *Journal of attention disorders*. DOI 10.1177/070674370200601s05; PMID 12685517 · 357 citations
14. Na Luo (2023). Aberrant brain dynamics and spectral power in children with ADHD and its subtypes.. *European child & adolescent psychiatry*. DOI 10.1007/s00787-022-02068-6; PMID 35996018 · 50 citations
15. Naghmeh Kian; Noosha Samieefar; Nima Rezaei (2022). Prenatal risk factors and genetic causes of ADHD in children.. *World journal of pediatrics : WJP*. DOI 10.1007/s12519-022-00524-6; PMID 35235183 · 71 citations
16. Nasri B; Cassel M; Enhärje J; Larsson M; Hirvikoski T; Ginsberg Y; Lindfors N; Kalso V (2023). Internet delivered cognitive behavioral therapy for adults with ADHD - A randomized controlled trial.. *Internet interventions*. DOI 10.1016/j.invent.2023.100636; PMID 37483263 · 29 citations
17. Natali S Bozhilova; Giorgia Michelini; Jonna Kuntsi; Philip Asherson (2018). Mind wandering perspective on attention-deficit/hyperactivity disorder.. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. DOI 10.1016/j.neubiorev.2018.07.010; PMID 30036553 · 186 citations
18. Neda Kaboodvand (2020). Dynamic synergetic configurations of resting-state networks in ADHD.. *NeuroImage*. DOI 10.1016/j.neuroimage.2019.116347; PMID 31715256 · 62 citations
19. Negin Gholamipourbarogh (2026). Novel Neural Activity Profiles Underlying Inhibitory Control Deficits of Clinical Relevance in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Insights From Electroencephalography Tensor Decomposition.. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*. DOI 10.1016/j.bpsc.2025.05.001; PMID 40350038 · 3 citations
20. Nevena V Radonjić; Alessio Bellato; Nayla M Khoury; Samuele Cortese; Stephen V Faraone (2023). Nonstimulant Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adults: Systematic Review and Meta-analysis.. *CNS drugs*. DOI 10.1007/s40263-023-01005-8; PMID 37166701 · 43 citations
21. Newcorn JH, Ivanov I, Krone B, Li X, Duhoux S, White S, Schulz KP, Bedard AV, Pedraza J, Adler L, Blair RJ (2024). Neurobiological basis of reinforcement-based decision making in adults with ADHD treated with lisdexamfetamine dimesylate: Preliminary findings and implications for mechanisms influencing clinical improvement. *Journal of Psychiatric Research*. DOI 10.1016/j.jpsychires.2023.11.037; PMID 38101205 · 7 citations
22. Nicholas Seneca; Balázs Gulyás; Andrea Varrone; Magnus Schou; Anu Airaksinen; Johannes Tauscher; Francois Vandenhende; William Kielbasa; Lars Farde; Robert B Innis; Christer Halldin (2006). Atomoxetine occupies the norepinephrine transporter in a dose-dependent fashion: a PET study in nonhuman primate brain using (S,S)-[18F]FMeNER-D2.. *Psychopharmacology*. DOI 10.1007/s00213-006-0483-3; PMID 16896954 · 77 citations
23. Nicla Manzari (2019). Prenatal maternal stress and risk of neurodevelopmental disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. DOI 10.1007/s00127-019-01745-3; PMID 31324962 · 174 citations
24. Nico U.F. Dosenbach; Damien A. Fair; Francis M. Miezin; Alexander L. Cohen; Kristin K. Wenger; Ronny A. T. Dosenbach; Michael Fox; Abraham Z. Snyder; Justin L. Vincent; Marcus E. Raichle; Bradley L. Schlaggar; Steven E. Petersen (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. DOI 10.1073/pnas.0704320104; PMID 17576922 · 2,769 citations
25. Nigel M Williams; Irina Zaharieva; Andrew Martin; Kate Langley; Kiran Mantripragada; Ragnheidur Fosdøl; Hreinn Stefansson; Kari Stefansson; Pall Magnusson; Olafur O Gudmundsson; Omar Gustafsson; Peter Holmans; Michael J Owen; Michael O'Donovan; Anita Thapar (2010). Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis.. *Lancet (London, England)*. DOI 10.1016/s0140-6736(10)61109-9; PMID 20888040 · 579 citations
26. Nina de Lacy (2019). Dynamic connectivity and the effects of maturation in youth with attention deficit hyperactivity disorder.. *Network neuroscience (Cambridge, Mass.)*. DOI 10.1162/netn\_a\_00063; PMID 30793080 · 59 citations

1. Ning Zhang; Man Gao; Jinglong Yu; Qiang Zhang; Weiguang Wang; Congxiao Zhou; Lingjia Liu; Ting Sun; Xing Liao; Junhong Wang (2022). Understanding the association between adverse childhood experiences and subsequent attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis of observational studies.. *Brain and behavior*. DOI 10.1002/brb3.2748; PMID 36068993 · 39 citations
2. Nora D Volkow; Gene-Jack Wang; Joanna S Fowler; Jean Logan; Dinko Franceschi; Laurence Maynard; Yu-Shin Ding; Samuel J Gatley; Andrew Gifford; Wei Zhu; James M Swanson (2002). Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications.. *Synapse (New York, N.Y.)*. DOI 10.1002/syn.10038; PMID 11793423 · 326 citations
3. Nora D Volkow; Joanna S Fowler; Jean Logan; David Alexoff; Wei Zhu; Frank Telang; Gene-Jack Wang; Millard Jayne; Jacob M Hooker; Christopher Wong; Barbara Hubbard; Pauline Carter; Donald Warner; Payton King; Colleen Shea; Youwen Xu; Lisa Muench; Karen Apelskog-Torres (2009). Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications.. *JAMA*. DOI 10.1001/jama.2009.351; PMID 19293415 · 533 citations
4. Norman LJ, Sudre G, Bouyssi-Kobar M, Sharp W, Shaw P (2021). A Longitudinal Study of Resting-State Connectivity and Response to Psychostimulant Treatment in ADHD. *American Journal of Psychiatry*. DOI 10.1176/appi.ajp.2021.20091342; PMID 34086483 · 36 citations
5. Not reported in acquired record (1999). A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD.. *Archives of general psychiatry*. DOI 10.1001/archpsyc.56.12.1073; PMID 10591283 · 3,393 citations
6. Oh S; Choi J; Han DH; Kim E (2024). Effects of game-based digital therapeutics on attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents as assessed by parents or teachers: a systematic review and meta-analysis.. *European child & adolescent psychiatry*. DOI 10.1007/s00787-023-02174-z; PMID 36862162 · 63 citations
7. Ole Jakob Storebø; Erica Ramstad; Helle B Krogh; Trine Danvad Nilausen; Maria Skoog; Mathilde Holmskov; Susanne Rosendal; Camilla Groth; Frederik L Magnusson; Carlos R Moreira-Maia; Donna Gillies; Kirsten Buch Rasmussen; Dorothy Gauci; Morris Zwi; Richard Kirubakaran; Bente Forsbøl; Erik Simonsen; Christian Gluud (2015). Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).. *The Cochrane database of systematic reviews*. DOI 10.1002/14651858.cd009885.pub2; PMID 26599576 · 339 citations
8. Ole Jakob Storebø; Maja Rosenberg Overby Storm; Johanne Pereira Ribeiro; Maria Skoog; Camilla Groth; Henriette E Callesen; Julie Perrine Schaug; Pernille Darling; Christel-Mie L Huus; Morris Zwi; Richard Kirubakaran; Erik Simonsen; Christian Gluud (2025). Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).. *The Cochrane database of systematic reviews*. DOI 10.1002/14651858.cd009885.pub4; PMID 41342306 · 6 citations
9. Ole Jakob Storebø; Nadia Pedersen; Erica Ramstad; Maja Lærke Kielsholm; Signe Sofie Nielsen; Helle B Krogh; Carlos R Moreira-Maia; Frederik L Magnusson; Mathilde Holmskov; Trine Gerner; Maria Skoog; Susanne Rosendal; Camilla Groth; Donna Gillies; Kirsten Buch Rasmussen; Dorothy Gauci; Morris Zwi; Richard Kirubakaran; Sasja J Håkonsen; Lise Aagaard; Erik Simonsen; Christian Gluud (2018). Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies.. *The Cochrane database of systematic reviews*. DOI 10.1002/14651858.cd012069.pub2; PMID 29744873 · 321 citations
10. P Shaw; K Eckstrand; W Sharp; J Blumenthal; J P Lerch; D Greenstein; L Clasen; A Evans; J Giedd; J L Rapoport (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation.. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. DOI 10.1073/pnas.0707741104; PMID 18024590 · 1,855 citations
11. Pan N, Ma T, Liu Y, Zhang S, Hu S, Shekara A, Cao H, Gong Q, Chen Y (2024). Overlapping and differential neuropharmacological mechanisms of stimulants and nonstimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative neuroimaging analysis. *Psychological Medicine*. DOI 10.1017/s003329172400285x; PMID 39806554 · 7 citations
12. Parlatini V, Bellato A, Murphy D, Cortese S (2024). From neurons to brain networks, pharmacodynamics of stimulant medication for ADHD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. DOI 10.1016/j.neubiorev.2024.105841; PMID 39098738 · 23 citations
13. Parlatini V, Radua J, Solanes Font A, Wichers R, Maltezos S, Sanefuji M, Dell'Acqua F, Catani M, Thiebaut de Schotten M, Murphy D (2023). Poor response to methylphenidate is associated with a smaller dorsal attentive network in adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Translational Psychiatry*. DOI 10.1038/s41398-023-02598-w; PMID 37777529 · 23 citations
14. Patrick D Quinn; Zheng Chang; Kwan Hur; Robert D Gibbons; Benjamin B Lahey; Martin E Rickert; Arvid Sjölander; Paul Lichtenstein; Henrik Larsson; Brian M D'Onofrio (2017). ADHD Medication and Substance-Related Problems.. *The American journal of psychiatry*. DOI 10.1176/appi.ajp.2017.16060686; PMID 28659039 · 186 citations
15. Paul Curtin (2022). Altered Periodic Dynamics in the Default Mode Network in Autism and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.. *Biological psychiatry*. DOI 10.1016/j.biopsych.2022.01.010; PMID 35227462 · 33 citations
16. Paul Lichtenstein; Linda Halldner; Johan Zetterqvist; Arvid Sjölander; Eva Serlachius; Seena Fazel; Niklas Långström; Henrik Larsson (2012). Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality.. *The New England journal of medicine*. DOI 10.1056/nejmoa1203241; PMID 23171097 · 621 citations
17. Pereira-Sanchez V, Franco AR, Vieira D, de Castro-Manglano P, Soutullo C, Milham MP, Castellanos FX (2021). Systematic Review: Medication Effects on Brain Intrinsic Functional Connectivity in Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2020.10.013; PMID 33137412 · 58 citations
18. Pertermann M, Bluschke A, Roessner V, Beste C (2019). The Modulation of Neural Noise Underlies the Effectiveness of Methylphenidate Treatment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. DOI 10.1016/j.bpsc.2019.03.011; PMID 31103546 · 84 citations
19. Pffnner LJ; Rooney M; Haack L; Villodas M; Delucchi K; McBurnett K (2016). A Randomized Controlled Trial of a School-Implemented School-Home Intervention for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms and Impairment.. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2016.05.023; PMID 27566117 · 72 citations
20. Pffnner LJ; Rooney ME; Jiang Y; Haack LM; Beaulieu A; McBurnett K (2018). Sustained Effects of Collaborative School-Home Intervention for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms and Impairment.. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2018.01.016; PMID 29588050 · 35 citations
21. Philipsen A; Jans T; Graf E; Matthies S; Borel P; Colla M; Gentschow L; Langner D; Jacob C; Groß-Lesch S; Sobanski E; Alm B; Schumacher-Stien M; Roesler M; Retz W; Retz-Junginger P; Kis B; Abdel-Hamid M; Heinrich V; Huss M; Kornmann C; Bürger A; Perlov E; Ihorst G; Schlöder M; Berger M; Tebartz van Elst L; Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy in Adult ADHD Study (COMPAS) Consortium (2015). Effects of Group Psychotherapy, Individual Counseling, Methylphenidate, and Placebo in the Treatment of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Clinical Trial.. *JAMA psychiatry*. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2015.2146; PMID 26536057 · 170 citations
22. Power TJ; Mautone JA; Abikoff H; Gallagher R; Fleming PF; Tremont KL; Cacia J; Poznanski B; Localio AR; Nissley-Tsiopinis J (2026). School-based organizational skills training for upper elementary students: Subgroup and mediating effects.. *Journal of school psychology*. DOI 10.1016/j.jsp.2026.101557; PMID 42521366 · 1 citations
23. Pretzsch CM, Parlatini V, Murphy D (2025). Single-dose methylphenidate induces shift in functional connectivity associated with positive longer term clinical response in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Scientific Reports*. DOI 10.1038/s41598-025-87204-3; PMID 39962109 · 6 citations

1. **Qingjiu Cao** (2013). Probabilistic diffusion tractography and graph theory analysis reveal abnormal white matter structural connectivity networks in drug-naïve boys with attention deficit/hyperactivity disorder.. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. DOI 10.1523/jneurosci.4793-12.2013; PMID 23804091 · 221 citations
2. **R. Matthew Hutchison; Thilo Womelsdorf; Elena A. Allen; Peter A. Bandettini; Vince D. Calhoun; Maurizio Corbetta; Stefania Della Penna; Jeff H. Duyn; Gary H. Glover; Javier Gonzalez-Castillo; Daniel A. Handwerker; Shella Keilholz; Vesa Kiviniemi; David A. Leopold; Francesco de Pasquale; Olaf Sporns; Martin Walter; Catie Chang** (2013). Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*. DOI 10.1016/j.neuroimage.2013.05.079; PMID 23707587 · 3,175 citations
3. **Randy L. Buckner; Jessica R. Andrews-Hanna; Daniel L. Schacter** (2008). The Brain's Default Network. *Annals of the New York Academy of Sciences*. DOI 10.1196/annals.1440.011; PMID 18400922 · 9,983 citations
4. **Robert L Findling; Ann C Childress; Andrew J Cutler; Maria Gasior; Mohamed Hamdani; M Celeste Ferreira-Cornwell; Liza Squires** (2011). Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2011.01.007; PMID 21421179 · 122 citations
5. **Robyn E Wootton; Lucy Riglin; Rachel Blakey; Jessica Agnew-Blais; Arthur Caye; Tim Cadman; Alexandra Havdahl; Helen Gonçalves; Ana M B Menezes; Fernando C Wehrmeister; Kaili Rimfeld; George Davey Smith; Thalia C Eley; Luis Augusto Rohde; Louise Arseneault; Terrie E Moffitt; Evie Stergiakouli; Anita Thapar; Kate Tilling** (2022). Decline in attention-deficit hyperactivity disorder traits over the life course in the general population: trajectories across five population birth cohorts spanning ages 3 to 45 years.. *International journal of epidemiology*. DOI 10.1093/ije/dyac049; PMID 35403686 · 30 citations
6. **Roy A; Hechtman L; Arnold LE; Swanson JM; Molina BSG; Sibley MH; Howard AL; MTA Cooperative Group** (2017). Childhood Predictors of Adult Functional Outcomes in the Multimodal Treatment Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (MTA).. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2017.05.020; PMID 28735698 · 57 citations
7. **Rubia K, Alegria AA, Cubillo AI, Smith AB, Brammer MJ, Radua J** (2014). Effects of stimulants on brain function in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Biological Psychiatry*. DOI 10.1016/j.biopsych.2013.10.016; PMID 24314347 · 319 citations
8. **Russell A Barkley; Mariellen Fischer; Lori Smallish; Kenneth Fletcher** (2002). The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder.. *Journal of Abnormal Psychology*. DOI 10.1037/0021-843X.111.2.279; PMID 12003449 · 1,159 citations
9. **Russell A. Barkley** (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD.. *Psychological Bulletin*. DOI 10.1037/0033-2909.121.1.65; PMID 9000892 · 7,355 citations
10. **Ryan C. Spencer** (2015). The Cognition-Enhancing Effects of Psychostimulants Involve Direct Action in the Prefrontal Cortex. *Biological Psychiatry*. DOI 10.1016/j.biopsych.2014.09.013; PMID 25499957 · 167 citations
11. **Safren SA; Sprich S; Mimiaga MJ; Surman C; Knouse L; Groves M; Otto MW** (2010). Cognitive behavioral therapy vs relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial.. *JAMA*. DOI 10.1001/jama.2010.1192; PMID 20736471 · 372 citations
12. **Samuele Cortese** (2021). Systematic Review and Meta-analysis: Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2020.08.014; PMID 32946973 · 180 citations
13. **Samuele Cortese; Clare Kelly; Camille Chabernaud; Erika Proulx; Adriana Di Martino; Michael P. Milham; F. Xavier Castellanos** (2012). Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies. *American Journal of Psychiatry*. DOI 10.1176/appi.ajp.2012.11101521; PMID 22983386 · 1,080 citations
14. **Samuele Cortese; Guilherme Fusetto Veronesi; Alessandra Gabellone; Anna Margari; Lucia Marzulli; Emilia Matera; Maria Giuseppina Petruzelli; Francesco Maria Piarulli; Fabio Tarantino; Alessio Bellato; Valeria Parlatini; Ebba Du Rietz; Henrik Larsson; Samantha Hornsey; Cathy Hill; Lucia Margari** (2024). The management of sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an update of the literature.. *Expert review of neurotherapeutics*. DOI 10.1080/14737175.2024.2353692; PMID 38738544 · 33 citations
15. **Samuele Cortese; Nicoletta Adamo; Cinzia Del Giovane; Christina Mohr-Jensen; Adrian J Hayes; Sara Carucci; Lauren Z Atkinson; Luca Tessari; Tobias Banaschewski; David Coghill; Chris Hollis; Emily Simonoff; Alessandro Zuddas; Corrado Barbui; Marianna Purgato; Hans-Christoph Steinhausen; Farhad Shokraneh; Jun Xia; Andrea Cipriani** (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis.. *The lancet. Psychiatry*. DOI 10.1016/s2215-0366(18)30269-4; PMID 30097390 · 1,401 citations
16. **Sarah C O S Padilha; Suzane Virtuoso; Fernanda S Tonin; Helena H L Borba; Roberto Pontarolo** (2018). Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis.. *European child & adolescent psychiatry*. DOI 10.1007/s00787-018-1125-0; PMID 29460165 · 60 citations
17. **Sean Esteban McCabe; Kara Dickinson; Brady T West; Timothy E Wilens** (2016). Age of Onset, Duration, and Type of Medication Therapy for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use During Adolescence: A Multi-Cohort National Study.. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2016.03.011; PMID 27238066 · 88 citations
18. **Shania Mereen Soman** (2023). Functional and structural brain network development in children with attention deficit hyperactivity disorder.. *Human brain mapping*. DOI 10.1002/hbm.26288; PMID 36988503 · 45 citations
19. **Sharon B Wigal; Scott H Kollins; Ann C Childress; Liza Squires; 311 Study Group** (2009). A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder.. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. DOI 10.1186/1753-2000-3-17; PMID 19508731 · 113 citations
20. **Shimon Schwartz; Christoph U Correll** (2014). Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and meta-regression.. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2013.11.005; PMID 24472252 · 169 citations
21. **Shine JM, Bissett PG, Bell PT, Koyejo O, Balsters JH, Gorgolewski KJ, Moodie CA, Poldrack RA** (2016). The dynamics of functional brain networks: integrated network states during cognitive task performance. *Neuron*. DOI 10.1016/j.neuron.2016.09.018; PMID 27693256 · 992 citations
22. **Sibley MH; Arnold LE; Swanson JM; Hechtman LT; Kennedy TM; Owens E; Molina BSG; Jensen PS; Hinshaw SP; Roy A; Chronis-Tuscano A; Newcorn JH; Rohde LA; MTA Cooperative Group** (2022). Variable Patterns of Remission From ADHD in the Multimodal Treatment Study of ADHD.. *The American journal of psychiatry*. DOI 10.1176/appi.ajp.2021.21010032; PMID 34384227 · 333 citations
23. **Silberstein RB, Pipingas A, Farrow M, Levy F, Stough CK** (2016). Dopaminergic modulation of default mode network brain functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Brain and Behavior*. DOI 10.1002/brb3.582; PMID 28032005 · 45 citations
24. **Sridharan D, Levitin DJ, Menon V** (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. DOI 10.1073/pnas.0800005105; PMID 18723676 · 2,979 citations

1. **Stephanie C Cohen; Jilian M Mulqueen; Eduardo Ferracioli-Oda; Zachary D Stuckelman; Catherine G Coughlin; James F Leckman; Michael H Bloch** (2015). Meta-Analysis: Risk of Tics Associated With Psychostimulant Use in Randomized, Placebo-Controlled Trials.. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2015.06.011; PMID 26299294 · 104 citations
2. **Stephanie Sutoko** (2020). Atypical Dynamic-Connectivity Recruitment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Children: An Insight Into Task-Based Dynamic Connectivity Through an fNIRS Study.. *Frontiers in human neuroscience*. DOI 10.3389/fnhum.2020.00003; PMID 32082132 · 39 citations
3. **Stephen P Becker** (2020). ADHD and sleep: recent advances and future directions.. *Current opinion in psychology*. DOI 10.1016/j.copsyc.2019.09.006; PMID 31629217 · 181 citations
4. **Stephen P Hinshaw** (2018). Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Controversy, Developmental Mechanisms, and Multiple Levels of Analysis.. *Annual review of clinical psychology*. DOI 10.1146/annurev-clinpsy-050817-084917; PMID 29220204 · 240 citations
5. **Stephen V Faraone; Anthony L Rostain; Joseph Blader; Betsy Busch; Ann C Childress; Daniel F Connor; Jeffrey H Newcorn** (2019). Practitioner Review: Emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder - implications for clinical recognition and intervention.. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. DOI 10.1111/jcpp.12899; PMID 29624671 · 403 citations
6. **Stephen V Faraone; Henrik Larsson** (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder.. *Molecular psychiatry*. DOI 10.1038/s41380-018-0070-0; PMID 29892054 · 1,346 citations
7. **Stephen V Faraone; Timothy Wilens** (2003). Does stimulant treatment lead to substance use disorders?. *The Journal of clinical psychiatry*. PMID 14529324 · 110 citations
8. **Stephen V Faraone; Tobias Banaschewski; David Coghill; Yi Zheng; Joseph Biederman; Mark A Bellgrove; Jeffrey H Newcorn; Martin Gignac; Nouf M Al Saud; Iris Manor; Luis Augusto Rohde; Li Yang; Samuele Cortese; Doron Almagor; Mark A Stein; Turki H Albatti; Haya F Aljoudi; Mohammed M J Alqahtani; Philip Asherson; Lukoye Atwoli; Sven Bölte; Jan K Buitelaar; Cleo L Crunelle; David Daley; Søren Dalsgaard; Manfred Döpfner; Stacey Espinet; Michael Fitzgerald; Barbara Franke; Manfred Gerlach; Jan Haavik; Catharina A Hartman; Cynthia M Hartung; Stephen P Hinshaw; Pieter J Hoekstra; Chris Hollis; Scott H Kollins; J J Sandra Kooij; Jonna Kuntsi; Henrik Larsson; Tingyu Li; Jing Liu; Eugene Merzon; Gregory Mattingly; Paulo Mattos; Suzanne McCarthy; Amori Yee Mikami; Brooke S G Molina; Joel T Nigg; Diane Purper-Ouakil; Olayinka O Omigbodun; Guilherme V Polanczyk; Yehuda Pollak; Alison S Poulton; Ravi Philip Rajkumar; Andrew Reding; Andreas Reif; Katya Rubia; Julia Rucklidge; Marcel Romanos; J Antoni Ramos-Quiroga; Arnt Schellekens; Anouk Scheres; Renata Schoeman; Julie B Schweitzer; Henal Shah; Mary V Solanto; Edmund Sonuga-Barke; César Soutullo; Hans-Christoph Steinhausen; James M Swanson; Anita Thapar; Gail Tripp; Geurt van de Glind; Wim van den Brink; Saskia Van der Oord; Andre Venter; Benedetto Vitiello; Susanne Walitza; Yufeng Wang** (2021). The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder.. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. DOI 10.1016/j.neubiorev.2021.01.022; PMID 33549739 · 1,519 citations
9. **Stephen V. Faraone; Philip Asherson; Tobias Banaschewski; Joseph Biederman; Jan K. Buitelaar; Josep Antoni Ramos-Quiroga; Luis Augusto Rohde; Edmund Sonuga-Barke; Rosemary Tannock; Barbara Franke** (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. DOI 10.1038/nrdp.2015.20; PMID 27189265 · 1,386 citations
10. **Steven E. Petersen; Michael I. Posner** (2012). The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual Review of Neuroscience*. DOI 10.1146/annurev-neuro-062111-150525; PMID 22524787 · 3,499 citations
11. **Sugaya LS; Salum GA; de Sousa Gurgel W; de Moraes EM; Del Prette G; Pilatti CD; Dalmaso BB; Leibenluft E; Rohde LA; Polanczyk GV** (2022). Efficacy and safety of methylphenidate and behavioural parent training for children aged 3-5 years with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled, and sham behavioural parent training-controlled trial.. *The Lancet. Child & adolescent health*. DOI 10.1016/s2352-4642(22)00279-6; PMID 36306807 · 32 citations
12. **Susan M Learned-Coughlin; Mats Bergström; Irina Savitcheva; John Ascher; Virginia D Schmith; Bengt Långström** (2003). In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography.. *Biological psychiatry*. DOI 10.1016/s0006-3223(02)01834-6; PMID 14550679 · 176 citations
13. **Susan Young; Nicoletta Adamo; Bryndís Björk Ásgeirsdóttir; Polly Branney; Michelle Beckett; William Colley; Sally Cubbin; Quinton Deeley; Emad Farag; Gisli Gudjonsson; Peter Hill; Jack Hollingdale; Ozge Kilic; Tony Lloyd; Peter Mason; Eleni Paliokosta; Sri Perecherla; Jane Sedgwick; Caroline Skirrow; Kevin Tierney; Kobus van Rensburg; Emma Woodhouse** (2020). Females with ADHD: An expert consensus statement taking a lifespan approach providing guidance for the identification and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in girls and women.. *BMC psychiatry*. DOI 10.1186/s12888-020-02707-9; PMID 32787804 · 606 citations
14. **Suzannah K Helps** (2010). Altered spontaneous low frequency brain activity in attention deficit/hyperactivity disorder.. *Brain research*. DOI 10.1016/j.brainres.2010.01.057; PMID 20117101 · 102 citations
15. **Søren Dalsgaard; Anette Primdal Kvist; James F Leckman; Helena Skyt Nielsen; Marianne Simonsen** (2014). Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study.. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. DOI 10.1089/cap.2014.0020; PMID 24956171 · 120 citations
16. **T Spencer; J Biederman; T Wilens; S Faraone; J Prince; K Gerard; R Doyle; A Parekh; J Kagan; S K Bearman** (2001). Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.. *Archives of general psychiatry*. DOI 10.1001/archpsyc.58.8.775; PMID 11483144 · 251 citations
17. **Tamara May; Edwina Birch; Karina Chaves; Noel Cranswick; Evelyn Culnane; Jane Delaney; Maddi Derrick; Valsamma Eapen; Chantele Edlington; Daryl Efron; Tatjana Ewais; Ingrid Garner; Michael Gathercole; Karuppiah Jagadheesan; Laura Jobson; John Kramer; Martha Mack; Marie Misso; Cammi Murrup-Stewart; Evan Savage; Emma Sciberras; Bruce Singh; Renee Testa; Lisa Vale; Alyssa Weirman; Edward Petch; Katrina Williams; Mark A. Bellgrove** (2023). The Australian evidence-based clinical practice guideline for attention deficit hyperactivity disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. DOI 10.1177/00048674231166329; PMID 37254562 · 87 citations
18. **Terrie E Moffitt; Renate Houts; Philip Asherson; Daniel W Belsky; David L Corcoran; Maggie Hammerle; HonaLee Harrington; Sean Hogan; Madeline H Meier; Guilherme V Polanczyk; Richie Poulton; Sandhya Ramrakha; Karen Sugden; Benjamin Williams; Luis Augusto Rohde; Avshalom Caspi** (2015). Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study.. *The American journal of psychiatry*. DOI 10.1176/appi.ajp.2015.14101266; PMID 25998281 · 625 citations
19. **Thaíra J C Openneer** (2020). A graph theory study of resting-state functional connectivity in children with Tourette syndrome.. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. DOI 10.1016/j.cortex.2020.01.006; PMID 32062470 · 32 citations
20. **Timothy E Wilens; Barbara R Haight; Joseph P Horrigan; James J Hudziak; Norman E Rosenthal; Daniel F Connor; Kenneth D Hampton; Nathalie E Richard; Jack G Modell** (2005). Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study.. *Biological psychiatry*. DOI 10.1016/j.biopsych.2005.01.027; PMID 15820237 · 195 citations
21. **Timothy E Wilens; Oscar Bukstein; Matthew Brams; Andrew J Cutler; Ann Childress; Thomas Rugino; Andrew Lyne; Kara Grannis; Sharon Youcha** (2012). A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder.. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2011.10.012; PMID 22176941 · 115 citations

1. Timothy E Wilens; Stephen V Faraone; Joseph Biederman; Samantha Gunawardene (2003). Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature.. *Pediatrics*. DOI 10.1542/peds.111.1.179; PMID 12509574 · 875 citations
2. Timothy Wigal; Matthew Brams; Maria Gasior; Joseph Gao; Liza Squires; John Giblin; 316 Study Group (2010). Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design.. *Behavioral and brain functions : BBF*. DOI 10.1186/1744-9081-6-34; PMID 20576091 · 138 citations
3. Tognoli E, Kelso JAS (2014). The metastable brain. *Neuron*. DOI 10.1016/j.neuron.2013.12.022; PMID 24411730 · 739 citations
4. Tomoya Hirota; Shimon Schwartz; Christoph U Correll (2014). Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy.. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. DOI 10.1016/j.jaac.2013.11.009; PMID 24472251 · 158 citations
5. Ty S Schepis; Kennedy S Werner; Olivia Figueroa; Vita V McCabe; John E Schulenberg; Phil T Veliz; Timothy E Wilens; Sean Esteban McCabe (2023). Type of medication therapy for ADHD and stimulant misuse during adolescence: a cross-sectional multi-cohort national study.. *EClinicalMedicine*. DOI 10.1016/j.eclinm.2023.101902; PMID 36969344 · 6 citations
6. Vinod Menon; Lucina Q. Uddin (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*. DOI 10.1007/s00429-010-0262-0; PMID 20512370 · 5,767 citations
7. Vinod Rao; Sylvia Lanni; Amy M Yule; Sean E McCabe; Philip T Veliz; Ty S Schepis; Timothy E Wilens (2025). Telehealth Prescribing of Stimulants for ADHD and Associated Risk for Later Stimulant and Substance Use Disorders.. *The American journal of psychiatry*. DOI 10.1176/appi.ajp.20240346; PMID 40495525 · 6 citations
8. Virginio Salvi; Enrico Ribuoli; Michele Servasi; Laura Orsolini; Umberto Volpe (2021). ADHD and Bipolar Disorder in Adulthood: Clinical and Treatment Implications.. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. DOI 10.3390/medicina57050466; PMID 34068605 · 67 citations
9. Weidong Cai (2018). Aberrant Time-Varying Cross-Network Interactions in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and the Relation to Attention Deficits.. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*. DOI 10.1016/j.bpsc.2017.10.005; PMID 29486868 · 89 citations
10. Weidong Cai (2021). Latent brain state dynamics distinguish behavioral variability, impaired decision-making, and inattention.. *Molecular psychiatry*. DOI 10.1038/s41380-021-01022-3; PMID 33589738 · 49 citations
11. Weidong Cai (2023). Bayesian dynamical system analysis of the effects of methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized trial.. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. DOI 10.1038/s41386-023-01668-3; PMID 37491674 · 11 citations
12. Weiyan Yin (2022). Altered neural flexibility in children with attention-deficit/hyperactivity disorder.. *Molecular psychiatry*. DOI 10.1038/s41380-022-01706-4; PMID 35869272 · 35 citations
13. Westwood SJ; Aggensteiner PM; Kaiser A; Nagy P; Donno F; Merkl D; Balia C; Goujon A; Bousquet E; Capodiferro AM; Derks L; Purper-Ouakil D; Carucci S; Holtmann M; Brandeis D; Cortese S; Sonuga-Barke EJS; European ADHD Guidelines Group (EAGG) (2025). Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis.. *JAMA psychiatry*. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2024.3702; PMID 39661381 · 42 citations
14. Westwood SJ; Parlatini V; Rubia K; Cortese S; Sonuga-Barke EJS; European ADHD Guidelines Group (EAGG) (2023). Computerized cognitive training in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis of randomized controlled trials with blinded and objective outcomes.. *Molecular psychiatry*. DOI 10.1038/s41380-023-02000-7; PMID 36977764 · 88 citations
15. William O Cooper; Laurel A Habel; Colin M Sox; K Arnold Chan; Patrick G Arbogast; T Craig Cheetham; Katherine T Murray; Virginia P Quinn; C Michael Stein; S Todd Callahan; Bruce H Fireman; Frank A Fish; Howard S Kirshner; Anne O'Duffy; Frederick A Connell; Wayne A Ray (2011). ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults.. *The New England journal of medicine*. DOI 10.1056/nejmoa1110212; PMID 22043968 · 409 citations
16. William W. Seeley; Vinod Menon; Alan F. Schatzberg; Jennifer Keller; Gary H. Glover; Heather A. Kenna; Allan L. Reiss; Michael D. Greicius (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *Journal of Neuroscience*. DOI 10.1523/jneurosci.5587-06.2007; PMID 17329432 · 7,645 citations
17. Xiaohua Cao (2009). Abnormal resting-state functional connectivity patterns of the putamen in medication-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder.. *Brain research*. DOI 10.1016/j.brainres.2009.08.029; PMID 19699190 · 205 citations
18. Xiaoyu Xu; Zhao Fu; Haoshu Xu; Kangfuxi Zhang; Jing Cong; Hang Yang; Yang Li; Yilu Zhao; Xiangyu Zheng; Arielle S. Keller; Ting Xu; Runsen Chen; Weidong Cai; Qingjiu Cao; Li Yang; Zaixu Cui (2026). Developmental deviations of association-network structural connectivity in youths with ADHD predict symptom and treatment outcomes. *Nature Biomedical Engineering*. DOI 10.1038/s41551-026-01779-4; PMID 42675180 · 0 citations
19. Y-S Ding; M Naganawa; J-D Gallezot; N Nabulsi; S-F Lin; J Ropchan; D Weinzimmer; T J McCarthy; R E Carson; Y Huang; M Laruelle (2014). Clinical doses of atomoxetine significantly occupy both norepinephrine and serotonin transports: Implications on treatment of depression and ADHD.. *NeuroImage*. DOI 10.1016/j.neuroimage.2013.08.001; PMID 23933039 · 96 citations
20. Yan W, Demiral SB, Tomasi D, Zhang R, Manza P, Wang GJ, Volkow ND (2025). Methylphenidate Promotes a Frontoparietal-Dominant Brain State Improving Cognitive Performance: A Randomized Trial. *The Journal of Neuroscience*. DOI 10.1523/jneurosci.1693-24.2025; PMID 40101961 · 4 citations
21. Yingxue Gao (2019). Impairments of large-scale functional networks in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity.. *Psychological medicine*. DOI 10.1017/s003329171900237x; PMID 31500674 · 184 citations
22. Yoshifumi Mizuno (2022). Methylphenidate remediates aberrant brain network dynamics in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized controlled trial.. *NeuroImage*. DOI 10.1016/j.neuroimage.2022.119332; PMID 35640787 · 35 citations
23. Young S; Emilsson B; Sigurdsson JF; Khondoker M; Philipp-Wiegmann F; Baldursson G; Olafsdottir H; Gudjonsson G (2017). A randomized controlled trial reporting functional outcomes of cognitive-behavioural therapy in medication-treated adults with ADHD and comorbid psychopathology.. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. DOI 10.1007/s00406-016-0735-0; PMID 27752827 · 60 citations
24. Young S; Khondoker M; Emilsson B; Sigurdsson JF; Philipp-Wiegmann F; Baldursson G; Olafsdottir H; Gudjonsson G (2015). Cognitive-behavioural therapy in medication-treated adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid psychopathology: a randomized controlled trial using multi-level analysis.. *Psychological medicine*. DOI 10.1017/s0033291715000756; PMID 26022103 · 74 citations
25. Zeyan Liew; Marianthi-Anna Kioumourtoglou; Andrea L Roberts; Éilis J O'Reilly; Alberto Ascherio; Marc G Weisskopf (2019). Use of Negative Control Exposure Analysis to Evaluate Confounding: An Example of Acetaminophen Exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Nurses' Health Study II.. *American journal of epidemiology*. DOI 10.1093/aje/kwy288; PMID 30923825 · 53 citations
26. Zheng Chang (2014). Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. DOI 10.1111/jcpp.12164; PMID 25158998 · 220 citations
27. Zheng Chang; Patrick D Quinn; Lauren O'Reilly; Arvid Sjölander; Kwan Hur; Robert Gibbons; Henrik Larsson; Brian M D'Onofrio (2020). Medication for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk for Suicide Attempts.. *Biological psychiatry*. DOI 10.1016/j.biopsych.2019.12.003; PMID 31987492 · 56 citations

כל התרשימים בהרצאה הם שחזורים הסבריים מקוריים. הם אינם מעתיקים איור מדעי מוגן ואינם מציגים עקומות מדומות כאילו היו נתוני ADHD שנמדדו. צומתי רשת הם תוויות מושגיות; מיקום קו אינו מייצג מרחק אנטומי או קשת כמותית, אלא אם הכיתוב אומר זאת במפורש.

מצע הראיות כולל 531 רשומות שפיטות עמיתים לאחר הסרת כפילויות. 281 המקורות המודפסים כאן כוללים ליבה בת 266 מאמרים שעברה את ספי ההשפעה הציטוטית והחוקרים הבולטים, ועוד 15 רשומות מסומנות מחוץ לליבה: 13 מאמרי חזית שצברו אך טרם עברו את סף הציטוטים, ושתי חריגות שנשמרו לשלמות הציטוטים הישירים. חוברת העבודה הנלווית שומרת את מלוא המטא-נתונים, חדר הסתירות ומטריצות הטיפול. מספרי הציטוטים הם תמונת מצב של OpenAlex מ-8 בספטמבר 2026, במקום שבו היו זמינים, ומשמשים רק לזיהוי השפעה.

צבע לעולם אינו נושא לבדו את מעמד הראיה. כל תיבה מסומנת במילים. סדר הקריאה, טקסט הניתן לחילוץ, הטמעת גופנים, כותרות טבלה, כיוון מתמטי וניגודיות נבדקים בשתי המהדורות. הספר העברי משקף את היררכיית העיצוב אך אינו הופך משוואות, צירי זמן, מטריצות, סימון כימי או צדדיות מוחית.

התרשימים והמשוואות הם הפשטות חינוכיות. שום צורה במרחב מצבים אינה מזהה את מצבו המוחי, הפרוגנוזה, האבחנה או התגובה לטיפול של אדם מסוים.

ביקורת ההפקה מבדילה בין מלאות טקסטואלית לבין תפיסת מקום דקורטיבית. עמודי הסבר רגילים נשברים באופן טבעי ונבדקים לכתורות יתומות, שאריות קצרות בסופי חלקים, תיבות חתוכות ואזורים ריקים ללא הסבר. לוחות פתיחת החלקים נשארים מרווחים בכוונה משום שהם משמשים ניווט, והמטריצות שומרות על גאומטריה קומפקטית כדי להגן על יישור השורות. עמודים מתמטיים נבדקים הן לאיזון חזותי והן למשמעת של יחידות, היסק והפרכה; סימון נוסף נכנס רק כאשר אפשר לציין את המיפוי האמפירי שלו.

כל משפט מדעי מנותב לתפקיד טענה. תוצאה אמפירית ראשונית שומרת אוכלוסייה, תכנון, משוואה, מדידה וקנה זמן. פרשנות המחברים אינה מקודמת בשקט לממצא. סינתזה בין מחקרים שומרת הטרוגניות ותוצאות אפס רציניות. פירושי Flow Hijacked מסומנים כנתמכים, סבירים, היפותטיים או פתוחים. לכן מעטפת הקיימות המקורית והצעת האי-נורמליות נשארות נפרדות ממדעי המוח המבוססים של ADHD, ואפשר לתקן אותן בלי לשנות את רשומת הראיות שמתחתיהן.

הביקורת הדו-לשונית היא סמנטית ולא מכנית. האנגלית והעברית שומרות את אותן טענות, משוואות, אי-ודאות, גבולות בטיחות ותפקידי מקור, ובו בזמן מאפשרות תחביר טבעי ואורכי שורה שונים. טקסט דו-כיווני נבדק סביב ראשי תיבות, סמלי קולטנים, מחזורות DOI ו-PMID, משוואות, סימני פיסקה ורשימות ממוספרות. אין דרישה לזהות עמוד מול עמוד; יש דרישה לזהות ראייתית. כאשר שפה אחת זקוקה ליותר מילים כדי לשמור סייג, העימוד מפנה מקום לסייג.

פרוטוקול העדכון תחום בתאריך. מחקר חדש נכנס תחילה כראיית חזית, נבדק מול הקורפוס לאחר הסרת כפילויות ומקודם רק לאחר הערכת התכנון והרלוונטיות. תיקוני ציטוט, משיכות מאמרים, שינויי קווים מנחים וכשלי שחזור מפעילים בדיקת טענה ולא הוספה אוטומטית. האירורים נוצרים מחדש מן המפרט המושגי המתוקן, ושני קובצי ה-PDF מרונדרים עמוד אחר עמוד לפני הפצה. כך ההרצאה היא מהדורה מדעית הניתנת לביקורת ולא אוסף שקופיות משכנע שקפא בזמן.

נגישות נחשבת חלק מן הדיוק המדעי. צבע מגובה תמיד בתווית; לתרשימים סדר קריאה וכיתוב מפורשים; סמלים מתמטיים מוצגים גם בפרוזה; השפה הקלינית נמנעת מאשמה ומניבוי דטרמיניסטי; ודיון בטיפול אינו מחליף טיפול רפואי מותאם באומדן אוכלוסייה. אילוצים אלה מרחיבים שימושיות בלי להחליש אי-ודאות.

להפצה נדרשים שלושה שערים עצמאיים. השער המדעי בודק שלכל טענה מרכזית סוג מקור מתאים, שעבודה בעלת השפעה אינה מתבלבלת עם עבודה בעלת מהימנות גבוהה, ושראיה עדכנית שימשה לתמוך, לסייג, להחליף או להתנגד לסיפור הקנוני. השער הדו-לשוני משווה מטרות חלק, מעמד ראיה, התחייבויות מתמטיות, אזהרות קליניות ומסקנות בין המהדורות. השער החזותי מרנדר כל עמוד ובודק צפיפות, היררכיה, סופי שורות, שלמות טבלאות, תוויות איור, טקסט דו-כיווני, חיתוך וניגודיות בקנה מידה רגיל לקריאה.

בדיקות אוטומטיות משלימות את הבדיקה החזותית ואינן מחליפות אותה. הן סופרות עמודים ורשומות ראיה, מאמתות סמני חלקים ומשוואות, מחפשות אסימטריה הפקה שלא נפתרה, בודקות גופנים מוטמעים וטקסט הניתן לחילוץ ומסמנות עמודים שתיבת התוכן שלהם מסתיימת מוקדם מן הצפוי. התרעת צפיפות נמוכה מסווגת לאחר מכן: לוח מעבר מכוון, טבלה מוגנת, הסבר המובל בידי איור או פגם פרוזה אמיתי. פגם אמיתי מתוקן באמצעות הסבר מהותי או זרימה מחדש, ואז כל הבנייה הזוגית מופעלת מחדש.

הקובץ הסופי משמר גם גבולות שקל לדובר חי לאבד. השפעות טיפול חריפות וכרוניות נשארות נפרדות; ממצאי ילדים ומבוגרים אינם מתמזגים; מתאם עצבי אינו בדיקת אבחון; תועלת בתסמינים אינה החלמה מלאה; ואנלוגיה מתמטית אינה מנגנון אמפירי. הגבולות חוזרים מפני שכשל בתקשורת מדעית מתרחש לעיתים קרובות במעבר ממקור מסווג למשפט מדובר ואלגנטי. עמוד השיטות מתעד את התנאים שבהם מותר להשתמש במשפט.

שחזוריות מנוהלת בגרסאות ברמת הקלטים וההחלטות. הבנייה מתעדת את יצוא הראיות המתוארך, הארכיטקטורה, כתבי היד הדו-לשוניים, המטריצות, פנקס המשוואות וכללי הרינדור. מהדורה מאוחרת צריכה לזהות איזו רשומה נכנסה לקורפוס או יצאה ממנו, איזו טענה שינתה מעמד ואיזה עמוד השתנה בעקבות זאת. החלפה שקטה הייתה מבטלת את חדר הסתירות. אותה משמעת חלה על שחזור חזותי: תרשים נושא נתונים דורש ערכים ויחידות הניתנים למעקב, ואיור מושגי מסומן כמושגי ואינו מעוצב כאילו הוא אפקט קבוצתי שנמדד.

מקור המידע מנהל גם שימוש חוזר. שקופית, דף מסכם, קטע באתר או מקטע מדובר יורשים את גבול הראיות של הפסקה שממנה נגזרו. הסרת סייג לשם קיצור מחייבת שינוי בטענה, לא רק מחיקת האזהרה. היחידה העמידה היא אפוא הטענה יחד עם תפקיד המקור, האוכלוסייה, קנה הזמן, אי-הוודאות והמעמד החזותי. החבילה הזאת מאפשרת להרצאה ארוכה להפוך לנכסים קצרים בלי להפוך לפחות אמיתית.

לפני הפצה נבדקים מדגם קישורים ומזהים מול רשומת המקור, תוויות העמודים נוצרות מחדש לאחר כל שינוי בעימוד, וטענות הסיום באנגלית ובעברית מושוות פעם נוספת גם בטקסט המחולץ. הקובץ שלם רק כאשר הבדיקות המדעית, הלשונית, המתמטית והחזותית מתייחסות כולן לאותה בנייה.

# הקשב אינו נעדר. ההקצאה, היציבות, החזרה והשחרור שלו עלולים להיות לא אמינים.

---

המטרה אינה מיקוד תמידי, אלא חופש רב יותר להיכנס, להישאר, לחזור ולצאת כאשר החיים דורשים זאת.