הפרעת קשב וריכוז (ADHD) וירידה קוגניטיבית בגיל המבוגר

שם המאמר: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Late-Life Cognitive Impairment

כתב עת: JAMA Psychiatry | **פורסם:** אונליין 7 באוקטובר 2026 (doi:10.1001/jamapsychiatry.2026.3165) | **Impact Factor:** כ-8.75–9.38 לפי מקור אחד (2024–2025), אך מקור אחר (Scopus) מציג כ-11.37 — פער משמעותי בין מקורות, ראו דיסקליימר

מחברים: Guilherme Bauer-Negrini (מחבר ראשי משותף), Douglas Teixeira Leffa (מחבר ראשי משותף), ... , Tharick A. Pascoal (מחבר אחרון ומתכתב)

מבוא

הפרעת קשב וריכוז (ADHD) מוכרת כיום כהפרעה שעלולה להימשך לאורך החיים, ולא רק הפרעה של הילדות. ראיות אפידמיולוגיות מצטברות מצביעות על קשר אפשרי בין ADHD לירידה קוגניטיבית קלה (MCI) ודמנציה בגיל המבוגר, אך מחקרים קודמים הסתמכו רובם ככולם על אבחנות מתוך רשומות רפואיות אלקטרוניות (EHR) בלבד, החשופות להטיית זמינות וגישה לשירותי בריאות, וללא בקרה מספקת על ערבוב (confounding) שיורי. מטרות המחקר: (1) לבחון את הקשר בין אבחנת ADHD לבין הארעות MCI/דמנציה בקוהורט גדולה ומגוונת; (2) להשלים את האבחנה הקלינית באמצעות מדד גנטי בלתי תלוי — ציון סיכון פוליגני ל-ADHD (ADHD PRS); (3) לבחון האם ADHD נלווה לבריאות מדווחת-עצמית גרועה יותר ולשימוש מוגבר בשירותי בריאות בקרב מי שפיתח ליקוי קוגניטיבי.

שיטות

מחקר קוהורט רטרוספקטיבי מתוך תוכנית המחקר האמריקאית All of Us (גרסת בקרה מדורגת C2024Q3R8; רישום 6 במאי 2018 עד 1 באוקטובר 2023; נתוני EHR מ-1985 עד 2023), בהתאם להנחיות דיווח STROBE. נכללו 187,341 משתתפים בני 50 ומעלה עם נתוני EHR וגנומיקה מלאים (לאחר החרגת 446,206 משתתפים לא כשירים — תרשים זרימה מפורט כלול במאמר). ADHD וליקוי קוגניטיבי אובחנו באמצעות אלגוריתמים מאומתים המחייבים מספר אבחנות/תרופות במועדים נפרדים. חושב ציון סיכון פוליגני ל-ADHD (ADHD PRS) מתוך מחקר אסוציאציה גנומית עדכני, בחולק לחמישונים (נמוך/בינוני/גבוה). משתני בקרה: מגדר בלידה, גזע/אתניות מדווחים-עצמית, שנת כניסה לקוהורט, נשאות APOE ε4, מדד תחלואה נלווית Charlson, תחלואה נוירו-פסיכיאטרית נלווית (דיכאון, חרדה, שימוש בחומרים, דו-קוטביות, סכיזופרניה והפרעות התפתחותיות נוספות). נותחו מודלי Cox לפרופורציונליות סיכונים עם זמן (גיל) כסקלת בסיס וכניסה מושהית, וכן מודלים לוגיסטיים/בינומיים שליליים לתוצאי בריאות מדווחת-עצמית ושימוש בשירותי בריאות בקרב מי שפיתח ליקוי קוגניטיבי. בוצעו ניתוחי רגישות מקיפים: חשיפה קבועה לעומת משתנה-בזמן, הגבלה לכניסה בגיל 60+, החרגת MCI, מודל קוהורט תואם 1:2, מודלי סיכון מתחרה (תמותה), וניתוחי "lag" (עיכוב) בין 1 ל-10 שנים לבדיקת סיבתיות הפוכה.

תוצאות

- מתוך 187,341 משתתפים (גיל ממוצע 56.41 שנים; 57% נשים), ל-3,026 (1.6%) הייתה אבחנת ADHD
- בקרב משתתפים עם ADHD, 203 (6.7%) פיתחו ליקוי קוגניטיבי, לעומת 6,259 (3.4%) בקרב אלו ללא ADHD (שיעורי הארעות: 8.96 לעומת 3.29 ל-1,000 שנות-אדם, בהתאמה)
- במודל Cox מתואם: ADHD נלווה לסיכון גבוה יותר מ-4 פי לליקוי קוגניטיבי (HR=4.60, 95% CI: 3.99-5.29, p<0.001); התאמה לתחלואה סומטית ריככה מעט (HR=4.04), והתאמה לתחלואה נוירו-פסיכיאטרית נתנה אומדן שמרני יותר אך עדיין משמעותי מאוד (HR=3.19)
- ה-ADHD PRS הגבוה (חמישון 5) נלווה לסיכון גבוה ב-35% לעומת החמישון הנמוך (HR=1.35, 95% CI: 1.25-1.46, p<0.001), עקבי לאחר התאמות
- העקביות נבחנה לפי מגדר, גזע/אתניות, ומצב APOE ε4 — ללא אינטראקציה משמעותית; ההשפעה הייתה עקבית בכל תת-הקבוצות
- ניתוחי רגישות מרובים (מודל קוהורט תואם, מודל סיכון מתחרה, התאמה מלאה כולל השכלה ועישון) הניבו תוצאות עקביות (HR נע בין 2.26 ל-4.30 בהתאם למודל)

- ניתוח "lag" הדגים היחלשות הקשר עם הארכת מרווח הזמן בין האבחנות, עד לאי-משמעותיות סטטיסטית בפער של 9 שנים — מה שמעלה חשד לתרומה של "misattribution" פרודרומלי (כלומר, ADHD כסימן מוקדם לדמנציה מתהווה ולא גורם סיבתי)
- בקרב מי שפיתח ליקוי קוגניטיבי, ADHD נלווית נלוותה לסיכויים גבוהים משמעותית לבריאות נפשית מדווחת-עצמית ירודה (OR=1.69), איכות חיים ירודה (OR=1.66), שביעות רצון חברתית ירודה (OR=2.39), ושימוש גבוה ב-20% בשירותי בריאות (IRR=1.20) ו-34% בביקורי מרפאה (IRR=1.34) — ללא הבדל במיון/אשפוז

דיון

המחקר מספק ראיות מתכנסות (קליניות וגנטיות) לקשר בין ADHD וירידה קוגניטיבית בגיל המבוגר, המתעלות מעל מגבלות מחקרים קודמים באמצעות שילוב ADHD PRS, התאמה לטווח רחב יותר של גורמי ערבוב (כולל APOE ε4 ושימוש בשירותי בריאות), ובחינת תוצאים פסיכוסוציאליים נוספים. המחברים מציעים שתי השערות מכניסטיות מרכזיות: (1) ADHD עלול לבטא עתודה/חוסן קוגניטיבי מופחת הנובע מהשפעות נוירו-התפתחותיות על רשתות קשב ותפקוד ניהולי, המגביר רגישות לחצות סף קליני עם הצטברות נוירופתולוגיה; (2) ADHD עלול להגביר חשיפה לגורמי סיכון מצטברים (לחץ כרוני, קשיי שינה, חוסר פעילות גופנית, תזונה לקויה, סיכון קרדיומטבולי, שימוש בחומרים) התורמים לירידה קוגניטיבית. ממצא בולט הוא שבקרב מי שפיתח ליקוי קוגניטיבי, אבחנת ADHD קלינית (אך לא ה-PRS) נלוותה לנטל טיפולי ופסיכוסוציאלי גבוה יותר — מרמז שהביטוי הפנוטיפי המלא של ADHD (כולל תחלואה נלווית ותוצאים חברתיים) תורם לנטל מעבר למה שהסיכון הגנטי בלבד מבטא. המחברים מציינים כי עדיין לא ידוע אם טיפול תרופתי ב-ADHD משנה את הסיכון לירידה קוגניטיבית — שאלה שלא ניתן היה לבחון במחקר זה בשל מגבלות נתונים על טיפול לכל אורך החיים.

מגבלות

המחברים מציינים מגבלות מרכזיות: (1) מחקר תצפיתי — לא ניתן לשלול ערבוב שיורי; (2) **סיבתיות הפוכה** היא חשש מרכזי, בהינתן השלב הפרודרומלי הארוך של דמנציה — ואכן, בניתוחי "lag" הקשר נחלש עם הארכת המרווח בין האבחנות, כך שתרומה של "misattribution" פרודרומלי לא ניתן לשלול (אם כי הקשר נותר משמעותי עד מרווח של 8 שנים, מה שמרמז שהסבר זה אינו מסביר את כל התמונה); (3) אבחנות EHR עלולות להיות תת-מאובחנות או שגויות, המגבילות את זיהוי ADHD, הליקוי הקוגניטיבי והתחלואה הנלווית; (4) ה-ADHD PRS נגזר ממחקר אסוציאציה גנומית המורכב ברובו מאנשים ממוצא אירופי, מה שמגביל את הכלליות שלו לאוכלוסיות אחרות — ואכן נמצא שונות משמעותית בקשר לפי מוצא גנטי; (5) לא ניתן היה להעריך את תפקיד הטיפול התרופתי וההתערבותי ב-ADHD בשינוי הסיכון; (6) הטיית בחירה האופיינית לקוהורט מתנדבים כמו All of Us עלולה להגביל הכלליות — לדוגמה, רוב משתתפי המחקר עם ADHD היו נשים (בניגוד לספרות הרחבה המצביעה על יחס דומה בין המינים במבוגרים) ובעלי השכלה גבוהה יותר (בניגוד לספרות המקשרת ADHD להשכלה נמוכה יותר), מה שמרמז שהאוכלוסייה הנחקרת אינה מייצגת במדויק את אוכלוסיית ה-ADHD הקלינית הטיפוסית.

שורה תחתונה וממשמעויות קליניות

במחקר קוהורט גדול ומגוון זה, אבחנת ADHD נלוותה לסיכון גבוה משמעותית (יותר מ-4 פי) לפתח ליקוי קוגניטיבי קל או דמנציה בגיל המבוגר, וממצא זה נתמך גם על ידי ציון סיכון פוליגני גנטי בלתי תלוי — שני סוגי עדות מתכנסים (קליני וגנטי) המחזקים את משמעות הקשר, אף שסיבתיות ישירה אינה מוכחת. בקרב מי שפיתח ליקוי קוגניטיבי, תחלואה נלווית של ADHD קשורה לנטל טיפולי ופסיכוסוציאלי גבוה יותר.

משמעויות קליניות / למחקר המשך: הממצאים תומכים בצורך בגיבוש הנחיות קליניות למעקב קוגניטיבי אצל מבוגרים עם ADHD, ובמודעות מוגברת לנטל הטיפולי המוגבר בקרב מטופלים עם ADHD נלווה שפיתחו ליקוי קוגניטיבי. יש להדגיש כי מנגנון הקשר (ADHD כגורם סיבתי לעומת סימן מוקדם/ביטוי משותף) טרם נקבע, ושאלת האם טיפול תרופתי ב-ADHD משנה את הסיכון נותרה פתוחה ודורשת מחקר ייעודי. יש להימנע מהצגת הממצא כהוכחה סיבתית ישירה בהתייחסות למטופלים.

סיכום זה נערך באמצעות תהליך אוטומציה מבוסס בינה מלאכותית (Claude, Anthropic), בפיקוח מנהל/ת תוכנית ההתמחות בפסיכיאטריה. יש לאמת את התוכן מול המאמר המקורי לפני הסתמכות עליו קלינית או אקדמית. ייתכנו שגיאות או השמטות בתהליך הסיכום האוטומטי. **מימון:** התוכנית All of Us Research Program ממומנת על ידי ה-NIH; ד"ר Pascoal נתמך על ידי National Institute on Aging; ד"ר Bauer-Negrini, ד"ר Ferreira, ד"ר Bellaver וד"ר Povala נתמכים על ידי Alzheimer's Association; ד"ר Cortese נתמך על ידי NIHR וסוכנות המחקר האירופית — לא דווח מימון תעשייתי ישיר למחקר עצמו, והמחברים מציינים כי לגופי המימון לא היה תפקיד בעיצוב/ביצוע המחקר או בהחלטה על הפרסום. **ניגודי עניינים מוצהרים (מחוץ למחקר הנדון):** ד"ר Rohde דיווח על מענקי מחקר, שכר ייעוץ

ושכר הרצאות ממספר רב של חברות תרופות, חלקן מייצרות תרופות לטיפול ב-ADHD (לרבות Shire/Takeda, Novartis/Sandoz, Pfizer/Upjohn/Viatris, Medice), וכן תמלוגי מחברות מ-ArtMed ו-Oxford University Press; ד"ר Cortese דיווח על מענקים מ-NIHR ומסוכנות המחקר האירופית, הונורר מ-Medice (חברת תרופות ADHD), ומימון נסיעות מגופים מקצועיים שונים; ד"ר Pascoal דיווח על חברות בוועדת ניטור בטיחות נתונים (DSMB) עבור NIH ושירות קודם בוועדה מדעית מייעצת ל-Johnson & Johnson; ד"ר Leffa דיווח על פרסי נסיעה והחזרים מגופים מקצועיים בתחום ADHD. בהתחשב בכך שהמאמר דן ב-ADHD, הקשרים המסחריים של חלק מהמחברים לחברות המפתחות/משווקות תרופות לטיפול ב-ADHD רלוונטיים להערכה כוללת של נקודת המבט המקצועית, אף שהוצהרו כבלתי קשורים למחקר הנדון. נתון ה-Impact Factor מבוסס על חיפוש ברשת ועלול להיות לא מדויק; מקורות שונים הציגו פערים משמעותיים — מומלץ לאמת מול מקור רשמי (Clarivate JCR) בעת הצורך.