

注意力不足過動症

商志雍 高淑芬

台大醫院精神醫學部 台灣大學醫學院精神科

前言

在兒童青少年的精神疾病中，過動症是一個常見的臨床問題。「過動症」的全名為「注意力不足過動症」(attention-deficit/hyperactivity disorder, 簡稱 ADHD)。ADHD 對個人的學業、工作及人際關係、家庭的壓力和社會經濟的衝擊極大。造成 ADHD 的原因目前雖然沒有定論，但是基本上研究發現主要的問題是來自腦部前額葉及皮質下腦區的功能異常，造成孩子有不專心、衝動、坐不住、情緒和動作的控制失調、以及組織計畫的能力不佳等問題。本文將探討 ADHD 臨床表徵、診斷準則 (DSM-IV 和 ICD-10)、評估與臨床診斷、流行病學、基因遺傳、神經心理學的證據及治療方式。

臨床表徵

ADHD 的主要核心症狀是不專心、過動和衝動。不專心方面，包括：沒有注意到細節、粗心大意、無法持續注意力於較枯燥重覆的內容、注意力分散、別人對他講話時心不在焉、沒耐心聽完指示或吩咐、需要不停地提醒日常生活的事情、弄丟常用的東西、沒有時間觀念。

過動方面，包括：跑來跑去、爬高爬低、不怕危險、精力旺盛、不覺得累、坐不住甚至於離開位子、坐時身體扭來扭去、動來動去或玩弄手指、在玩時較吵而需要叫他小聲點。這些孩子會動作比

較粗魯，運動協調不佳，常會有意無意地碰觸別人，肢體動作蠻多的，容易惹人厭或被誤會打人。且他們可能會比較愛講話，例如在不適合的情況下，在吃飯時或應該安靜的情境下，已經被提醒了不該講話，可能忍不住，幾分鐘之後又開始繼續講話，難以控制不講話。

衝動方面，包括：沒有耐心、不管別人多忙或別人在談話，他會打斷人家或是插嘴；別人對他說話時他也會沒有耐心聽別人講完，會接話或急著回答；對於很多事情可能會好管閒事、熱心過度，常會替別人出意見，當別人不聽他的意見時就會產生衝突或不愉快；相對地，他也比較容易沒有耐心，不願意排隊買東西或玩，比較難與他人輪流，即使不得不排隊，他也會表現出比較不耐煩或不高興的樣子。整體來講，這些孩子因為其特徵會造成其學業表現不如其該有的能力，且有明顯人際上的問題，不管在同儕方面或是與父母、老師。在行為上可能會有一些不遵守規定、衝動或干擾別人的行為。

目前診斷的兩大系統是 ICD-10(國際疾病分類第 10 版)，是國際衛生組織的版本(hyperkinetic disorder)，另一個則是美國的 DSM-IV(注意力不足過動症，attention-deficit/hyperactivity disorder, AD/HD)。基本上這兩大系統所涵蓋的行為特徵大致上是相同的，主要的差異是在有無診斷亞型。DSM-IV 有較寬廣的定義，在九項不專心的症狀中要有六項，過動與衝動的九項中要有六項才符合診

Title: Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Authors: Chi-Yung Shang, Susan Shur-Fen Gau; Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital and College of Medicine, Taipei, Taiwan

Key Words: ADHD, epidemiology, genetics, neuropsychological function, endophenotype, treatment

通訊作者連絡處：高淑芬，台大醫院精神醫學部，台北市中正區中山南路七號。Email:gaushufe@ntu.edu.tw

斷，同時符合這兩大症狀群，才符合混合型亞型 (combined type)，若症狀數只有符合不專心或過動/衝動症狀群之一，則為不專心亞型 (inattentive type) 或過動/衝動亞型 (hyperactive-impulsive type)。ICD 則是採取較狹隘的定義，注意力、過動和衝動三種症狀群要同時出現才符合，並且將話多放在衝動的部分，因此在九項不專心症狀中要有六項，五項過動症狀要符合三項，四項衝動症狀至少要有一項才符合診斷。兩個診斷準則都要求這些症狀要同時出現在兩種情境以上，若只是出現在一種情形，可能不是過動症造成的。

ADHD 是一個早發性的精神疾病，一出生就存在，只是在不同時期發現。在 DSM-IV 和 ICD-10 的診斷準則都要求症狀必須在 7 歲以前就明顯被觀察到，甚至有研究認為在五歲以前就應有明顯症狀，才可下診斷。這兩個診斷系統各有優缺點，選擇嚴格或較寬鬆的定義取決於臨床或研究的需要，許多臨床醫師會選擇 DSM-IV 的診斷系統，因為可以早期發現需要治療的兒童，而不會錯估需要治療的個案。診斷上以二分法來判定是否有過動症，如果考慮到症狀改善的程度及治療效果，可能會以症狀群看其症狀嚴重程度的改變來作評估，在觀察治療的療效部分，可考慮以多面向或亞型的方式評估症狀的改變。

往往一次的初診觀察和評估是不夠的，應該追蹤幾次以確定診斷；評估時要考慮孩子的心智發展應有的表現，仔細評估其行為表現是否異於同年齡的孩子，設法對出現的症狀提出其他替代性解釋，以及盡量找出任何重大的共病症狀，以免誤診其他身體或精神疾病為 ADHD。目前還沒有診斷 ADHD 的心理測驗。因此，必需藉助智力、注意力測驗、自填式問卷、和會談以評估 ADHD，但是臨床的評估與診斷仍是國際上最為被接受診斷 ADHD 的方式。

評估工具中的自填量表或是會談量表以及神經心理學測驗常被用來作為診斷上輔助之用或研究用途，可協助確立複雜個案的診斷。即使是國際知名且已被接受之評估工具仍皆需建立本土之常模與信效度，所有的評估也需以此為標準。目前台灣發展出的中文版量表包括：柯能氏父母版行為量表 (CPRS-R:S) 及柯能氏老師版行為量表

(CTRS-R:S) 以及父母和老師所填寫的 SNAP-IV，而這些中文量表的信效度已經獲得國際學術界的肯定 [1-3]。

ADHD 與流行病學研究

ADHD 是遍布世界各國且盛行率相當高的疾病。以目前 DSM-IV 的診斷系統來看，學齡期孩子的盛行率大約是 5~10%，成人期則有 4% 左右。過去由於使用的評估方法不同 (自填問卷、臨床診斷、精神科診斷會談)、工具不同 (各種版本的問卷、精神科診斷會談量表)、診斷系統不同 (ICD-9、ICD-10、DSM-III、DSM-III-R、DSM-IV)、以及個案來源不同 (臨床、社區、不同種族) 會出現不同的盛行率，範圍從 0.5~17.1% 不等。例如 DSM-III-R 的診斷系統其盛行率大約是 3~5%，改用 DSM-IV 後盛行率便提升許多，因為 DSM-IV 的定義較廣泛，涵蓋三個診斷亞型，大部分研究發現，混合型亞型約佔 50~55%，不專心亞型約 30~35%，過動/衝動亞型約 15~20%。

至於在台灣的流行病學研究，我們使用標準診斷會談工具，以國中一年級學生為樣本，用二階段法所推算 ADHD 的盛行率是 7.5% [4]。調查國小到國中學生的 ADHD 研究是使用中文版本 SNAP-IV，根據原先以 DSM-IV 的診斷準則或是以 P95 來決定是否有 ADHD，其盛行率約 7~8% [2]，若是以老師版報告為準，其盛行率可達到 8~12% [1]。

ADHD 與基因遺傳

探討 ADHD 是否具有遺傳傾向，必須從家族研究中去探討 ADHD 是否有家族聚集的傾向。而從家族研究中可看出，ADHD 孩子的一等親 (父母和手足) 有 2~8 倍的危險率會患有 ADHD。成人 ADHD 的研究當中也發現，患者的手足會有較高機率患有 ADHD，尤其有 ADHD 持續症狀者其手足有 ADHD 的證據更加明顯。家族研究也用來檢測 ADHD 共病現象的診斷效度，以便確定 ADHD 在基因上的異質性。

由目前 ADHD 分子基因的研究結果顯示，發現 DRD₄、DRD₅、DAT、DBH、5-HTT、HTR1B、

和 SNAP-25 可能與 ADHD 有關，以下分述這些可能與 ADHD 相關的候選基因：

一. Dopamine D₄ Receptor (DRD₄)

正腎上腺素 (Norepinephrine) 和多巴胺 (Dopamine) 是 DRD₄ 的有效增效劑，DRD₄ 富含在和 ADHD 病理生理有關的 frontal-subcortical networks 中。一些研究發現 7-repeat allele (DRD₄-7) 會造成對 Dopamine 的反應變遲鈍。以 ADHD 症狀向度而非以有無 ADHD 分析發現，DRD₄ 和不專心有關。

二. Dopamine D₅ Receptor (DRD₅)

綜合數個結果不一致的家族研究，發現 DRD₅(CA repeat, 148 bp) 和 ADHD 有關，之前未發現個別研究有關是因為統計 power 不夠多，Lowe et al(2004) 在最近家族為主研究結果發現有顯著相關 (pooled OR=1.24, 95%CI=1.12~1.38)[5]。

三. Dopamine Transporter Gene(DAT, SLC6A3)

DAT 被認為是適合研究 ADHD 的候選基因，因為治療 ADHD 有效的興奮劑可以阻斷 Dopamine transporter 以達到效果。在老鼠的實驗，除去 SLC6A3 基因的老鼠因失去功能而導致過動和抑制行為的缺陷，如同 ADHD 一樣，以興奮劑治療可改善這些好動的行為。同時在成人 ADHD 患者的 SPECT 研究發現 DAT 的活性升高為 70%。根據我們目前在台灣以 273 個家庭的研究發現，ADHD 的不專心亞型和 DAT 是有關的，因此未來需要進一步的研究去探討 DAT 的基因表現與 ADHD 及各種亞型之間的相關性。

四. Dopamine Beta-Hydroxylase(DBH)

DBH 是將 Dopamine 代謝成 Norepinephrine 的主要酵素。幾個 DBH 的多態性中發現 Taq 多態性的 A₁ 對偶基因和 ADHD 有關 (OR=1.96, 95%CI=1.01~3.79)，且研究發現 A₂ 對偶基因和 ADHD 混合型亞型最有相關，而綜合家族研究發現 ADHD 和 Taq 多態性有關。

五. Serotonin Receptors(HTR1B 和 HTR2A)

目前的證據顯示 HTR1B 基因(a silent SNP, G861C) 與 ADHD 有關 (pooled OR=1.44, 95%CI=1.14~1.83)，但是 HTR2A 未有顯著相關 (pooled OR=1.10)。

六. Serotonin Transporter (5-HTT; SLC6A4)

5-HTT 被認為是最適合研究多種精神疾病，

四個個案對照研究發現 44-bp insertion/deletion 多態性(5-HTTLPR)在 SLC6A4 的 promotor 處和 ADHD 有關，特別是「長」的對偶基因。綜合分析發現「長」對偶基因(5-HTTLPR long)比較可能是與 ADHD 有關。

七. Synaprosomal-Associated Protein 25(SNAP-25)

Hess et al(1992)研究認為干擾 SNAP-25 可引起老鼠的過動[6]，之後的連鎖分析並未發現 ADHD 和染色體 20 p11-p12 有明顯的連鎖。四個家族內研究 SNAP-25 檢視兩個雙對偶基因 (T1069C 和 T1065G)，綜合分析發現 T1065G 和 ADHD 是有關連的。

雖然 ADHD 是高遺傳性的疾病，但至今分子遺傳學並未找到可能的致病基因，被認為和 ADHD 有可能相關的候選基因(DRD₄, DRD₅, DAT, DBH, 5-HTT, HTR1B, SNAP-25)的勝算比其實都相當小，可能和我們認為 ADHD 的基因易受性是由很多基因影響所形成，若樣本很小是無法找到可能影響的基因。未來可能需要跨地區、跨國際的大型研究以取得足夠的樣本，若是採用個案對照研究，需要考慮到不同種族混合可能有結果上的誤差，若是以家族為主的研究就沒有此限制。

另外我們需重新界定 ADHD 表現型以減少其異質性，重新定義症狀的嚴重度，或是以 ADHD 亞型、疾病的持續度、是否有共病(同時患有對立反抗性疾患、雙極性情感性疾患)等角度切入，也有研究試著從神經心理學功能或是腦部影像學來重新定義 ADHD 的表現型。

到目前為止，我們大多只檢視單一基因的變異，未來我們將做全面性的基因研究，看基因與基因之間的交互作用，或基因與環境之間的交互作用，才能找出更多相關的基因以及環境因素對 ADHD 表現型的影響。

ADHD 與腦部影像學

在結構性腦影像學研究發現 ADHD 的個案全腦體積較小，特別是右腦大腦皮質和灰質均減少。而背側前額葉(dorsolateral prefrontal, DLPFC)和組織、規劃、工作記憶、注意力的失調有關，是和 ADHD 有關的神經調節障礙。較多研究支持右邊

前額葉容積減少和背側前額葉腦迴減少。

功能性腦影像學主要的作用是可以了解 ADHD 的病理生理，評估治療的效果，以及是否可以將來作為輔助臨床的診斷。功能性腦影像學主要對 ADHD 被認為值得研究的腦部區域進行研究：包括注意力、認知、執行功能、工作記憶、動作的控制、反應的抑制、或是回饋動機有關的腦部區域。到目前為止功能性影像學的研究已經提供不少有關 ADHD 在腦部的病理生理異常的證據。例如在功能性核磁共振的研究發現 ADHD 個案在做 stop task 時，左邊 putamen 的血流量較低[7]。

ADHD 與神經心理學

從神經心理學的研究中，有越來越多的證據支持 ADHD 的行為問題是由於腦部功能與結構異常導致，其中前額葉心理功能是最受到研究者重視的部分，因為 ADHD 被認為是屬於執行功能 (executive function) 異常的神經精神疾患。一般而言，執行功能的定義是讓個體在新的環境與多種反應的選擇下完成目標導向(goal-directed)的認知功能。因此執行功能並非單一的認知功能，而國外研究顯示與 ADHD 最有關連性的執行功能包括：抑制功能、規則轉換、工作記憶、計畫與流暢性。

在台灣的研究方面，我們使用 Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) 為測驗工具，發現與對照組相比，ADHD 個案在 Spatial Span、Spatial Working Memory、Intradimensional/ Extradimensional Shifts、以及 Stockings of Cambridge 等分測驗上都呈現明顯的障礙，這也是第一個台灣本土研究證實了 ADHD 個案確實有執行功能方面的困難[8]。

另外一個與神經心理功能有關的議題則是內在性表現型(Endophenotype)。有別於傳統以行為特徵定義 ADHD 的表現型，近年來研究傾向找出 ADHD 的內在性表現型，以便更接近造成 ADHD 的致病原因。內在性表現型的定義是指比症狀和表徵更接近某臨床疾病的生物學病因之表現型，而受和此疾病同樣的一個或多個易受性基因的影響。ADHD 內在性表現型必須符合以下的要求：(1)和 ADHD 同時存在，也就是說有高於一般人的比例

在 ADHD 患者出現此內在性表現型，但不必然 ADHD 患者一定存在此表現型；(2)可以被具有良好心理計量特質(包括信效度)的測量工具所測量；(3)必須要有遺傳的證據；(4)和 ADHD 要有家族性及基因的重疊，若沒有家族聚集性重疊，研究者可能找到生物學表現型基因，但是無法找到 ADHD 的基因。在各種可能的內在性表現型中，神經心理學功能相對是價格比較便宜，而且沒有侵入性檢查的危險，因此已被 ADHD 相關研究學者認為是適合作為研究 ADHD 的內在性表現型。國外的研究發現，在 ADHD 患者家庭，未患有 ADHD 的親屬中也有抑制控制和處理速度的異常，可以推論 ADHD 和認知功能的不足有部分的家族性重疊。

在台灣的研究方面，我們使用 CANTAB 為工具，發現與對照組相比，ADHD 個案及未發病的手足(unaffected siblings)在 Spatial Span、Spatial Working Memory、Intradimensional/ Extradimensional Shifts 以及 Stockings of Cambridge 等分測驗上都呈現明顯的障礙，而且這三組之間呈現線性關係，也就是說 ADHD 個案測驗表現最低，其次則是未發病的手足，而正常控制組的表現最好[9]，因此我們的本土研究也證實了執行功能確實是 ADHD 內在性表現型的一種。未來我們將進一步結合基因研究，以找出造成內在性表現型的相關基因。

ADHD 與共病症

ADHD 與其他疾病共病的機率相當高，其中最常被提到的就是對立反抗性障礙/行為規範障礙(ODD/CD)。研究顯示，約有 40~60%的 ADHD 孩子伴隨有 CD，這些孩子長期預後的狀況是較差的，較容易出現反社會行為、物質濫用、攻擊行為或犯罪。在 ICD-10 的診斷當中有 Hyperkinetic conduct disorder 的共病診斷，也表示他們認為當 ADHD 和 CD 同時發生時，是與單獨出現 ADHD 及 CD 不同的一種疾病。另一個常見的共病則是焦慮症和憂鬱症。ADHD 與焦慮症共病的機率相當高，可能是因為這些孩子在學校給予的支持和接受度較差，在家庭環境及父母可給予的幫忙與協助較不足，導致壓力較大所造成。而從臨床研究發現，大多數會來看精神科門診的，都是因為有情緒上的

困擾，而其中患有憂鬱症的青少年，大多都伴隨有 ADHD 的症狀。ADHD 個案也有相當高的可能患有憂鬱症，許多醫師考量到 ADHD 個案挫折感較重，因常被指責而情緒低落，無法發揮潛能，便將其憂鬱情緒合理化，因而忽略了這些孩子可能有憂鬱症，這是需要特別注意的，以免耽誤了治療的時機。

其他像是物質濫用和睡眠障礙也是 ADHD 常見的共病。ADHD 個案由於衝動與好奇，通常會比一般同年齡的孩子更早接觸非法物質或藥物，容易造成物質、藥物依賴及濫用。究竟 ADHD 是否可以獨立預測未來會有較多物質使用的問題，或是經由中介因子(如 CD)而造成物質使用的問題，目前還沒有定論。雖然有較多證據顯示 ADHD 個案伴隨有 CD 將來較有可能使用物質，但有研究顯示，即使沒有行為規範障礙存在，ADHD 本身也可以預測將來物質濫用和依賴。至於睡眠障礙方面，臨床研究曾有報告 ADHD 個案有可能會有較不容易入睡、半夜醒來、早上過早醒來、睡的太長或太短、白天容易打瞌睡的狀況，有較高比例會有尿床、磨牙、打鼾、說夢話或呼吸停止的情形。有些 ADHD 的孩子服用中樞神經興奮劑會使他們的睡眠品質受到影響，因此在判斷睡眠障礙時，需比較 ADHD 孩子服藥前和服藥後睡眠狀況的改變，分辨是由於藥物的關係，還是本身體質或環境所引起的睡眠問題。

在台灣的研究方面，我們發現與對照組相比，ADHD 個案會合併較多的對立反抗性障礙/行為規範障礙、情緒障礙、以及物質濫用等問題[10]。另外兒童期若有 ADHD 的診斷，則青少年期會有比較多的睡眠障礙[11]，包括失眠、夜驚、作惡夢、磨牙、和打鼾等，若更進一步區分 ADHD 的亞型與睡眠障礙的關係，會發現注意力不足亞型白天比較容易打瞌睡，混合型亞型比較容易有日夜顛倒、說夢話、以及作惡夢等問題[12]。在年輕的 ADHD 成人族群中，也會伴隨有比較多的睡眠障礙[13]。

ADHD 與治療

目前在治療方面，上百個研究顯示 ADHD 的治療是以藥物和行為治療為主，但行為治療需配合藥物治療才有顯著效果。即使在最近一個由美國

國家精神衛生研究院和教育部所主導，嘗試想推翻行為治療無用論，而提出的 MTA(Multimodel Treatment Study of Children with ADHD)獨立試驗，仍然顯示藥物治療和藥物合併行為治療的效果是一樣的，純粹只使用行為治療並不具明顯療效。

臨床上治療 ADHD 的第一線用藥是中樞神經興奮劑 (CNS Stimulants)，在台灣只有 methylphenidate(MPH)，MPH 作用機轉是由增加突觸前神經末梢結節釋放多巴胺(Dopamine)和正腎上腺素(Norepinephrine)，同時也會防止其再吸收。眾多的研究支持 MPH 可以明顯減少過動和衝動的症狀、改善注意力、組織規劃的能力、社交技巧、人際關係和學業的表現，研究也證實 MPH 可以明顯改善神經心理學功能，及增加腦部的 dopamine transporter 的佔有率。MPH 雖然是中樞神經興奮劑之一，但長期的研究顯示在治療的劑量下並不會成癮，反而能顯著地減少將來物質濫用的發生率。

至於 atomoxetine 則是一種選擇性的強效正腎上腺素再吸收抑制劑，為次於中樞神經興奮劑被美國及歐洲部分國家的核准用於治療 ADHD。經由 cytochrome P450 2D6 所代謝，所以可能會和其他藥物有交互作用。台灣三個醫學中心進行的 106 位 ADHD 患者的雙盲隨機安慰劑對照研究結果顯示[14]，atomoxetine 明顯改善 ADHD 個案的核心症狀。主要副作用為胃口不好(36%)、想睡(22%)。atomoxetine 並不會引起或惡化不自主抽搐(Tics)。其優點是可以涵蓋晚上症狀的改善，對合併 tics 或情緒障礙優於興奮劑。除了行為症狀的改善之外，另外我們的研究也首次顯示了在服用 atomoxetine 十二週之後，對於 ADHD 個案的執行功能障礙有明顯改善的效果[15]。

結論

本文介紹了 ADHD 的各個不同面向，整體來說，我們現在對於 ADHD 的病因已經有了更深入的了解，包括基因、腦部影像學、以及神經心理功能測驗等各方面，但未來仍需要進一步的研究，以整合各個層面的發現，而能全面性探討 ADHD 的致病機轉。

治療 ADHD 的藥物可以幫助個案從生理上穩

定情緒、增進注意力和組織能力，父母應配合藥物治療，以行為治療的原理，教導和協助個案控制自己的行為，養成良好的生活和學習的習慣，並且增進社會技巧，使這些適應性行為內化成習慣。親職教育和學校的輔導教學都是行為治療最重要的環節，父母、老師對 ADHD 的瞭解，給予孩子最適當的協助和支持，也都是我們在擬定 ADHD 的治療策略時不可或缺的環節。

推薦讀物

1. Gau SS, Lin CH, Hu FC, et al: Psychometric properties of the Chinese version of the Swanson, Nolan, and Pelham, Version IV Scale-Teacher Form. *J Pediatr Psychol* 2009; 34:850-61.
2. Gau SS, Shang CY, Liu SK, et al: Psychometric properties of the Chinese version of the Swanson, Nolan, and Pelham, version IV scale - parent form. *Int J Methods Psychiatr Res* 2008; 17:35-44.
3. Gau SS, Soong WT, Chiu YN, et al: Psychometric properties of the Chinese version of the Conners' Parent and Teacher Rating Scales-Revised: Short Form. *J Atten Disord* 2006; 9:648-59.
4. Gau SS, Chong MY, Chen TH, et al: A 3-year panel study of mental disorders among adolescents in Taiwan. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1344-50.
5. Lowe N, Kirley A, Hawi Z, et al: Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet* 2004; 74:348-56.
6. Hess EJ, Jinnah HA, Kozak CA, et al: Spontaneous locomotor hyperactivity in a mouse mutant with a deletion including the Snap gene on chromosome 2. *J Neurosci* 1992; 12:2865-74.
7. Teicher MH, Anderson CM, Polcari A, et al: Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nat Med* 2000; 6:470-3.
8. Gau SS, Chiu CD, Shang CY, et al: Executive function in adolescence among children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Taiwan. *J Dev Behav Pediatr* 2009; 30:525-34.
9. Gau SS, Shang CY: Executive functions as endophenotypes in ADHD: evidence from the Cambridge Neuropsychological Test Battery (CANTAB). *J Child Psychol Psychiatry* 2010.
10. Gau SS, Ni HC, Shang CY, et al: Psychiatric comorbidity among children and adolescents with and without persistent attention-deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44:135-43.
11. Gau SS, Chiang HL: Sleep problems and disorders among adolescents with persistent and subthreshold attention-deficit/hyperactivity disorders. *Sleep* 2009; 32:671-9.
12. Chiang HL, Gau SS, Ni HC, et al: Association between symptoms and subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder and sleep problems/disorders. *J Sleep Res* 2010.
13. Gau SS, Kessler RC, Tseng WL, et al: Association between sleep problems and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults. *Sleep* 2007; 30:195-201.
14. Gau SS, Huang YS, Soong WT, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on once-daily atomoxetine in Taiwanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17:447-60.
15. Gau SS, Shang CY: Improvement of executive functions in boys with attention deficit hyperactivity disorder: an open-label follow-up study with once-daily atomoxetine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13:243-56.