



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
OLAN ÇOCUKLARDA NÖROLOJİK SİLİK BELİRTİLER VE
YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLERİN QEEG PARAMETRELERİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve KUZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Halit Necmi Uçar

Konya-2022

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
OLAN ÇOCUKLARDA NÖROLOJİK SİLİK BELİRTİLER VE
YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLERİN QEEG PARAMETRELERİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve KUZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Halit Necmi Uçar

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 21122034 proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya-2022

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki gelişimime katkısı olan, her konuda yardımını hissettiğim ve bu zorlu tez sürecimin tüm aşamasında elinden geleni yaparak süreci kolaylaştıran, tez danışmanım Doç. Dr. Halit Necmi UÇAR'a; her anlamda kendisini örnek almaya çalıştığım, tüm bilgi ve tecrübelerini her zaman cömertçe paylaşan kıymetli hocam Doç. Dr. Fatih Hilmi ÇETİN'e; asistanlık sürecinde olmaktan keyif aldığım Selçuk Üniversitesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı'nı keyifli bir çalışma ortamı haline getiren, eğitimim sürecinde her zaman desteğini hissettiğim anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Serhat TÜRKOĞLU'na

Tez çalışmamda büyük katkıları olan, bilimsel bakış açımı zenginleştiren, birlikte çalışmaktan keyif aldığım Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Serap AYDIN'a;

Rotasyonlarım sırasında birlikte çalıştığım, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Nöroloji bölümlerindeki tüm hocalarıma;

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Dr. Ece Merve KAHRAMAN ve Dr. Özlem ÇİÇEK ZEKEY olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde her türlü fedakarlığı yapan, her konuda yanımda olup desteklerini esirgemeyen, parçası olmaktan gurur duyduğum canım ailem; annem, babam ve kardeşim Sefa'ya;

Zor günlerimde sosyal desteklerini esirgemeyen, enerjisinden ve hayata bakış açısından güç aldığım dostum Emel ve Ahmet'e; hayatımıza girdiğinden beri yüzümüzü gülümseten biricik yavruları canım Defne'me ve beni Konya'da asla yalnız hissettirmeyen kocaman aile olmamızı sağlayan tüm dostlarıma;

Son olarak yüzlerinde tebessüm oluşturmak için çıktığım bu yolda beni gülümseten, gelişimimde çokça katkıları olan tüm çocuklara...

Sonsuz teşekkürler

Dr. Merve KUZ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
1.GİRİŞ	1
1.1.Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu.....	1
1.1.1.Tanım	1
1.1.2.Tarihçe	1
1.1.3.Epidemiyoloji.....	4
1.1.4.Etiyoloji	5
1.1.5.Genetik Etkenler	5
1.1.6.Nörokimyasal Etkenler	6
1.1.7.Nöroanatomik Etkenler	7
1.1.8.Nöropsikolojik Veriler	8
1.1.9.Çevresel ve Psikososyal Etkenler	8
1.1.10.Klinik Özellikler	9
1.1.11.Psikiyatrik Eş Tanılar ve Ayırıcı Tanı	11
1.1.12.Tedavi.....	12
1.2. Silik Nörolojik Belirtiler	14
1.2.1. SNB değerlendirme araçları.....	15
1.2.2.DEHB’de SNB Patofizyolojisi: “Ağ İnhibisyon Hipotezi”	16
1.2.4.SNB ve DEHB.....	20
1.2.5. SNB ve Tedavi	23
1.3. Yürütücü İşlevler	23
1.4.Nörogörüntüleme çalışmaları	25

1.4.1.DEHB ve nörogörüntüleme.....	25
1.4.2.SNB ve Nörogörüntüleme.....	29
1.4.3.Yürütücü işlevler ve Nörogörüntüleme.....	33
1.4.4.QEEG ve EEG çalışmaları.....	34
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	44
2.1.Araştırmanın Amacı ve Tipi	44
2.2.Çalışma Örnekleme, Evreni ve Süresi	44
2.3. Veri Toplama Araçları.....	46
2.4 QEEG verilerinin toplanması ve analizi	51
2.5. İstatistiksel analiz.....	52
2.6. Etik Kurul Onay Tarihi ve Numarası.....	52
2.7. Bütçe-Kaynak.....	53
3.BULGULAR.....	54
3.1. DEHB-Kontrol Grubu Sosyodemografik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması.....	54
3.2. DEHB-Kontrol Grubunun Yürütücü İşlevler Açısından Karşılaştırılması	55
3.3.DEHB-Kontrol Grubunun Nörolojik Silik Belirtiler Açısından Karşılaştırılması.....	57
3.4.DEHB-Kontrol Grubunun Global Bağlantısallık İndisleri Açısından Karşılaştırılması.....	58
3.5. Yürütücü işlevlerle nörolojik silik belirtiler korelasyon analizi	59
3.6. DEHB grubunda semptom şiddeti ile yürütücü işlevler ve nörolojik silik belirtiler korelasyon analizi.....	60
3.7. Global Bağlantısallık indislerinin semptom şiddeti, yürütücü işlevler ve nörolojik silik belirtiler ile ilişkisinin korelasyon analizi ile gösterilmesi	62
3.8.DEHB ve kontrol grubunun ayrımında stroop testi, nörolojik silik belirtiler ve global bağlantısallık indisleri ilişkisinin regresyon analizi ile değerlendirilmesi.....	68
4.TARTIŞMA	70

5.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	84
5.1.Çalışmanın Üstünlükleri ve Sınırlılıkları.....	85
KAYNAKLAR	86
ÖZET.....	110
SUMMARY	111
EKLER.....	112
Ek-1: Etik Kurul Onayı.....	112
ÖZGEÇMİŞ.....	113



SİMGELER VE KISALTMALAR

DEHB	: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
ICD	: Uluslararası Sınıflama Sistemi (International Classification of Diseases)
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder)
DB	: Davranım Bozukluğu
KOKGB	: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
DRD4,	: Dopamin D4 reseptör geni
DRD5	: Dopamin D5 reseptör geni
DAT	: Dopamin Transporter
DBH	: Dopamin beta hidroksilaz enzim
HTR1B	: Serotonerjik reseptör
SNAP-25	: Sinaptozin ilişkili protein
DBH	: Dopamin β -hidroksilaz
COMT	: Katekol-O-metiltransferaz
ADRA2A	: α -2A adrenerjik reseptör kodlayan genler
DLPFK	: Dorso-lateral prefrontal korteks
HKD	: Hiperkinetik bozukluk
SNB	: Silik nörolojik belirtiler
OM	: Taşma hareketleri (overflow movements)
IM	: İstemsiz Hareketler (Involuntary Movements)
M1	: Birincil motor alan
PANESS	: Silik Belirtilerin Fiziksel ve Nörolojik Muayenesi (Physical and Neurological Examination for Soft Signs)
NESS	: Silik Belirtilerin Nörolojik Muayene Formu (The Revised Neurological Examination for Subtle Signs)
MND	: Minör nörolojik disfonksiyon (minor neurological Dysfunction)
KTSK	: Kortiko-striatal-talamo-kortikal
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu

OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
BPB	: Bipolar Bozukluk
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
TMS	: Transkraniyal manyetik stimülasyon
Yİ	: Yürütücü İşlevler
mPFC	: Mediyal prefrontal korteks
OFC	: Orbitofrontal korteks
dACC	: Dorsal anterior singülat korteks
SMA	: Suplementor motor alan
CC	: korpus kallozum
WM	: beyaz cevher (white matter)
DWM	: Derin beyaz cevher
DTI	: Difüzyon tensör görüntüleme
MRI	:Manyetik rezonans görüntüleme
fMRI	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
R-fMRI	: Dinlenme esnasında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
PET	: Pozisyon emisyon tomografisi
DTI	: Difüzyon tensör görüntüleme
FA	: Fonksiyonel anizotropi
FC	: Fonksiyonel bağlantı (Functional connectivity)
DMN	: Varsayılan mod ağı (Default Mode Network)
EEG	: Elektroensefalogram
qEEG	: Kantitatif elektroensefalogram
TBR	: Teta/Beta Oranı
MEG	:manyetoensefalografi
CC	: Kümelenme katsayısı (clustering coefficients)
GE	: Verimlilik/Entegrasyon
T	: Geçişlilik (transitivity,)
Q	: Modülerlik
LE	: Yerel Verimlilik (local efficiency)

ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli –DSM-5 Kasım 2016
T-DSM-IV-Ö	: Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği
ÇYBT	: Çizgi Yönünü Belirleme Testi



TABLolar LİSTESİ

Tablo 3. 1. DEHB/Kontrol gruplarının yaş değişkenleri.....	54
Tablo 3. 2. DEHB/Kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	55
Tablo 3. 3.Gruplara Ait Yürütücü İşlev Testleri.....	56
Tablo 3. 4.Gruplara Ait PANESS Puanları	57
Tablo 3. 5.Gruplara Ait Global Bağlantısallık İndisi Puanları.....	58
Tablo 3. 6. Yürütücü İşlevler (Stroop Testi, ÇYBT) ve Nörolojik Silik Belirtiler Korelasyon Analizi.....	59
Tablo 3. 7. DEHB grubunda T-DSM-IV-Ö puanları ve Yürütücü İşlevler (Stroop Testi, ÇYBT) Korelasyon Analizi	61
Tablo 3. 8. DEHB Grubunda T-DSM-IV-Ö puanları ve Nörolojik Silik Belirtiler Korelasyon Analizi	62
Tablo 3. 9. DEHB grubunda Semptom Şiddeti ve Global bağlantısallık indislerinin Korelasyon Katsayıları	64
Tablo 3.10. Tüm grupta global bağlantısallık indisleriyle T-DSM-IV-Ö korelasyon katsayıları.....	64
Tablo 3.11. Global bağlantısallık indisleri ve Yürütücü Testlerin Parsiyel Korelasyon Katsayıları.....	65
Tablo 3.12. Tüm grupta global bağlantısallık indisleriyle yürütücü işlevler korelasyon katsayıları.....	66
Tablo 3.13. Global bağlantısallık indisleri ve Nörolojik Silik Belirtilerin Parsiyel Korelasyon Katsayıları.....	67
Tablo 3. 14.Tüm grupta global bağlantısallık indisleriyle nörolojik silik belirtiler korelasyon katsayıları.....	68
Tablo 3. 15 Sadece SNB ile aşamalı regresyon analizi sonuçları	69
Tablo 3. 16 Sadece Global Bağlantısallık İndisleri ile Aşamalı Regresyon Analizi	69
Tablo 3. 17.Sadece Yürütücü İşlevlerle Aşamalı Regresyon Analizi.....	69
Tablo 3.18. Doğrusal Olmayan Modellemeye Göre Tespit Edilen Parametreler- Arası Yeniden Modelleme	69

1.GİRİŞ

1.1.Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

1.1.1.Tanım

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), genel olarak erken çocuklukta başlayan, bireyin yaşına uygun olmayan dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileriyle seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur [1]. Çocukluk çağının en sık tanı konulan psikiyatrik bozukluklardan biri olan DEHB, bireyin yaşamında sosyal, duygusal, zihinsel, davranışsal ve akademik alanlarda sorunlara yol açarak, belirtileri %40-60 oranında yaşam boyu sürebilmektedir [2, 3].

1.1.2.Tarihçe

DEHB belirtilerinin tanımlanması yıllar öncesine dayanmaktadır. İlk kez Rus çaricesi büyük Katerina'nın hekimlerinden Alman bilim insanı Dr. Melchior Adam Weikard 1775 yılında kitabında “dikkat eksikliği” konusuna bir bölüm ayırmış ve soğuk banyo, ata binme ve karanlıkta yalnız bırakma gibi tedavi önerilerinde bulunmuştur [4, 5]. Aynı dönemde İskoçyalı hekim Sir Alexander Crichton küçük çocuklarda öğrenmede güçlüğü neden olan “dikkat eksikliği” konusuna kitabında yer vermiştir [6]. 1845'te Hoffman çocuk kitaplarında hareketli, yaramaz, dikkatsiz çocukların hikayelerinden bahsetmiştir [7]. 1902 yılında pediatrist George Still hareketlilik, dikkat sorunları, dürtüsellik, kurallara uymama sorunlarını içeren DEHB tablosunu anlatan “ahlaki yetersizlik” kavramını ortaya koymuştur [8]. Bu semptomların viral ensefalit geçiren çocuklarda da ortaya çıkmasıyla, beyin zedelenmesinin davranış bozukluklarına yol açtığı varsayılarak “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” tanımı ortaya çıkmıştır [9]. Ensefalit geçirmeyen vakalarda da benzer semptomların görülmesi üzerine 1932 yılında Alman doktorlar Franz Kramer ve Hans Pollnow tabloyu “Hiperkinetik Hastalık” olarak adlandırmışlardır [10]. 1980'li yıllarda semptomların beyin hasarı olmadan da ortaya çıktığı anlaşılmısıyla DEHB hastalık olarak ve sınıflandırma sisteminde davranışsal bir bozukluk olarak tanımlanmaya başlanmıştır [11]. Bu dönemden itibaren “Hiperkinetik Bozukluk” terimi Uluslararası Sınıflama Sistemi (International Classification of Diseases, ICD) tarafından kullanılmıştır [11].

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 1952'de yayınladığı “Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı”nın birinci baskısı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder: DSM-I) ile “Minimal Beyin Hasarı” ismiyle DEHB benzeri semptomların adlandırıldığı görölmektedir. DEHB ilk olarak 1968 yılında DSM II'de “Çocukluğun Hiperkinetik Reaksiyonu” şeklinde tanımlanmıştır. DSM-III'te “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” şeklinde tanımlanarak hiperaktivitesi olan ve olmayan iki alt gruba ayrılmıştır. DSM-III'ün revize edilmiş formunda alt gruplar kaldırılarak “Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu” olarak adlandırılmıştır [12]. DSM-IV'te ise “Davranım Bozukluğu (DB)” ve “Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB)” tanılarının da yer aldığı “Yıkıcı Davranış Bozuklukları” başlığı altında yer alarak “hiperaktivite baskın tip”, “dikkat eksikliği baskın tip” ve “birleşik tip” olarak 3 alt grupta incelenmiştir [13].

Nörogörüntöleme çalışmalarıyla kortikal immatürasyonun tespit edilmesiyle 2013 yılında yayınlanan DSM 5 ile “Nörogelişimsel Bozukluklar” grubunda yer almıştır. DSM 5 ile semptom başlangıç yaşının 7 değil 12 yaş öncesi olması, alt tip ifadesi yerine görünüm ifadesinin kullanılması, farklı gelişim dönemlerinde daha iyi tanınması için farklı örneklere yer verilmesi, otizm spektrum bozukluğu (OSB) eş tanısının dışlama ölçütü olmaktan çıkarılması, 17 yaş üzeri olgularda 6 yerine 5 ölçütün karşılanması tanı için yeterli olması gibi değişiklikler getirilmiştir [1].

DSM 5'e Göre DEHB Tanı Ölçütleri:

A. Aşağıdakilerden (1) ve/veya (2) vardır.

1. Dikkatsizlik: Aşağıdaki belirtilerden 6 ya da daha fazlası, en az 6 aydır, kişinin gelişim dönemiyle uyumsuz, toplumsal/akademik/iş alanlarda işlevselliğini bozacak şekilde mevcuttur.

a. Çoğu kez ayrıntılara özen gösteremez veremez ya da okul çalışmalarında, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce yanlışlar yapar.

b. Çoğu kez görev ya da oyun gibi etkinliklerde dikkatini sürdürmekte zorlanır.

c. Doğrudan kendisine doğru konuşulduğunda çoğu kez dinlemiyormuş gibi görünür.

d. Çoğu kez yönergeleri izlemez ve okul ödevlerini, günlük işleri ve sorumlulukları tamamlayamaz. İşyerindeki görevlerini tamamlayamaz.

e. Çoğu kez görev ve etkinlikleri planlamada zorlanır.

f. Çoğu kez sürekli zihinsel aktivite gerektiren görevlerden kaçınır, bu tarz işleri sevmez ya da bu işlere girmek istemez.

g. Çoğu kez iş ya da etkinlik için gerekli nesneleri kaybeder.

h. Çoğu kez dikkati dış uyaranlarla kolayca dağılır.

ı. Günlük etkinliklerinde çoğu kez unutkanır.

2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Aşağıdaki belirtilerden 6 ya da daha fazlası, en az 6 aydır, kişinin gelişim dönemiyle uyumsuz, toplumsal/akademik/iş alanlarda işlevselliğini bozacak şekilde mevcuttur.

a. Çoğu kez oturduğu yerde kıpırdanır, elleri, ayakları kıpır kıpırdır.

b. Çoğu kez oturmasının beklendiği ortamlarda oturduğu yerden kalkar.

c. Çoğu kez uygunsuz durumlarda etrafta koşuşturur ya da tırmanır.

d. Çoğu kez sakin bir biçimde boş zaman etkinliklerine katılamaz ya da oyun oynayamaz.

e. Çoğu kez sürekli hareket halinde ve motor takılmış gibi davranır.

f. Çoğu kez çok konuşur.

g. Çoğu kez sorulan sorunun bitmesini beklemeden cevabı yapıştırır.

h. Çoğu kez sırada beklemekte zorlanır. Sırasını beklemede güçlük yaşar.

i. Çoğu kez başkalarının sözünü keser ya da başkalarının işlerinin arasına girer.

B. 12 yaşından önce de işlevselliği bozan birkaç aşırı hareketlilik/dürtüsellik belirtileri ya da dikkatsizlik belirtileri olmuştur.

C. En az iki ortamda dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik/dürtüsellikten kaynaklanan bir bozulma vardır.

D. Bu belirtilerin toplumsal, okul ya da işle ilgili alanlarda işlevsellikte bozulmaya yol açtığına dair açık kanıtlar olmalıdır.

E. Bu belirtiler şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluk esnasında ortaya çıkmamıştır ve başka ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz

Bileşik görünümde hem dikkatsizlik (1) hem de aşırı hareketlilik/ dürtüsellik (2), dikkatsizliğin önde geldiği görünümde dikkatsizlik (1), hareketlilik/ dürtüsellik (2) önde geldiği görünümde aşırı hareketlilik/ dürtüsellik (2) tanı ölçütleri son 6 ay içinde karşılanmıştır.

Tam olmayan yatışma gösteren: Öncesinde tüm tanı ölçütleri karşılanmasına rağmen son 6 ay içerisinde tanı ölçütleri tam karşılanmamıştır ama belirtiler işlevsellikte bozulmaya yol açmaktadır.

Hafif: Tanı koymak için belirtilerden daha azı vardır ama işlevsellik hafif derecede bozulmuştur.

Orta: Belirtiler ya da işlevsellikte bozulma ‘hafif’ ile ‘ağır’ arasında bir yerdedir.

Ağır: Tanı koymak için tanı kriteri için gerekenden daha fazla belirtileri vardır ya da işlevsellik belirgin bozulmuştur.

1.1.3.Epidemiyoloji

DEHB çocukluk çağının en sık görülen ruhsal bozuklukları arasında yer almaktadır [14]. Ancak metodolojik farklılıklar nedeni ile yapılan araştırmalarda

yaygınlığı konusunda kesin bir görüş birliğine varılamamıştır [15]. DEHB prevalansı ile ilgili olarak %1-20 gibi geniş bir aralık bildirilmektedir [14]. 2007 ve 2012 yıllarında yapılan iki büyük meta analiz çalışmasında DEHB'nin tüm dünyadaki yaygınlığı ortalama %5,29 ve %5,9-7,1 olarak bildirilmiştir [15, 16]. Ülkemizde 2015 yılında DSM-IV tanı ölçütleri kullanılarak 6-14 yaş çocuklarda yapılan DEHB prevalansı ile ilgili araştırmada ise DEHB yaygınlığı %12,7 olarak bulunmuştur [17]. Ülkemizde yapılan çocukluk çağı psikopatoloji sıklığının araştırıldığı çalışmada DEHB'nin çocukluk çağında karşılaşılan en sık ruhsal bozukluk olduğu ve %12,4-19,5 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir [18]. Ercan ve ark. yaptığı 4 yıllık boylamsal çalışmasında ilkokul çağındaki çocuklarda DEHB yaygınlığı ilk yılda %13,38, ikinci yılda %12,53, üçüncü yılda %12,22, dördüncü yılda %12,91 olarak bulunmuştur [19]. Boylamsal çalışmaların yer aldığı bir meta-analiz çalışmasında erişkinlik döneminde %65 gibi yüksek bir oranda çocukluk çağındaki DEHB belirtilerinin devam ettiği gösterilmiştir [20].

DEHB'nin erkeklerde daha sık olduğu , toplum kökenli çalışmalarda dikkat eksikliği baskın tipin, kliniğe başvuran olgularda ise birleşik tipin daha sık olduğu yapılan meta-analiz çalışmalarında gösterilmiştir [14, 16]. Toplum örnekleminde erkeklerde kızlara göre 3 kat, klinik örnekleme ise 9 kat daha yüksek olarak karşımıza çıkmakta bu da kızlarda dikkat eksikliği görünümünün daha çok olup erkeklerde hareketlilik ve davranış sorunlarının daha sık gözlenmesi nedeniyle klinik başvuruların daha fazla olmasıyla açıklanmaktadır. Bu nedenlerle kızlarda tanı atlama olasılığı daha çok olup klinik başvuru daha az olabilmektedir [14].

1.1.4.Etiyoloji

En sık görülen ve araştırılan bozukluklardan biri olan DEHB karmaşık görünümü nedeniyle de etiyolojisi tam olarak bilinmese de hastalığın gelişiminde genetik, nöroanatomik, nörofizyolojik, nörokimyasal, çevresel ve psikososyal etkenlerin rol aldığı çalışmalarda gösterilmiştir [21].

1.1.5.Genetik Etkenler

İkiz çalışmalardan elde edilen gözlemlere dayanarak, DEHB'nin kalıtsallığı %70-80 kadar yüksek olduğu ve DEHB'li kişilerin birinci derece akrabalarında

bozukluğun gelişme riskinin 5-10 kat arttığı gösterilmiştir [22]. DEHB'li çocukların ebeveynlerinde 2-8 kat, kardeşlerinde 3-5 kat DEHB riski olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [23]. DEHB tanısı olan çocuklarda ebeveynlerinin evlat edinen ailelere oranla daha yüksek DEHB tanısı alması da çevresel faktörleri en aza indiren evlat edinme çalışmalarında kalıtılabilirliği gösteren önemli bulgudur [24].

DEHB ile ilgili yapılan moleküler genetik çalışmalar nöradrenerjik ve dopaminerjik yollardaki işlev bozukluğu ile ilgilidir. Bu alanda yapılan aday gen çalışmalarıyla DEHB ile dopamin D4 ve D5 reseptör genleri (DRD4, DRD5), dopamin transporter1 (DAT 1), dopamin beta hidroksilaz enzim (DBH), serotonin transporter enzim, serotonerjik reseptör (HTR1B), sinaptozin ilişkili protein (SNAP-25) genlerinin ilişkisi olduğu bulunmuştur [22]. Dopamin β -hidroksilaz (DBH), katekol-O-metiltransferaz (COMT), dopamin 5 reseptör geni, norepinefrin transporter geni (SLC6A2), serotonin taşıyıcı gen (SLC6A4), α -2A adrenerjik reseptör kodlayan genler (ADRA2A), tiroid reseptör B geni, androjen reseptörleri ve immün fonksiyon ve düzenlemedeki faktörlerin de DEHB semptomları ile korele olduğu bildirilmiştir. Daha sonraki çalışmalar ve meta-analizler, DEHB ile bu genler arasındaki ilişkiyi yeterince desteklememiştir. Genetik çalışmalar sonucunda artan kanıtlara rağmen tek başına DEHB etiyolojisinde yer alan bir gen olmadığı ancak çevresel etkenlerin mevcut genetik yatkınlığı arttırarak ve aralarındaki ilişki nedeniyle hastalığın oluşabileceği düşünülmektedir [25].

1.1.6.Nörokimyasal Etkenler

DEHB'nin nonspesifik katekolamin hipotezi, DEHB semptomatolojisinin patofizyolojisinin, norepinefrin, epinefrin ve dopamin dahil olmak üzere çeşitli nörotransmitterler arasındaki bir dengesizlikten kaynaklandığını öne sürmektedir [23]. DEHB'nin katekolamin hipotezini araştıran insan çalışmaları, muhtemelen periferik olarak elde edilen örneklerde bu nörotransmitterlerin beyin seviyelerini ölçmenin zorluğundan dolayı çelişkili sonuçlar üretmiştir [26].

Beyin norepinefrin sistemlerindeki işlev bozukluğu, özellikle lokus seruleus nöronlarının inhibisyonunun olmaması, DEHB'li çocuklarda görülen dikkat eksikliğini, bilişsel eksiklikleri ve daha yüksek kaba motor aktivite düzeylerini açıklayabilmektedir. Randomize klinik araştırmalar, norepinefrin geri alım

inhibitörlerinin, trisiklik antidepresanların ve atomoksetinin, daha normal bir epinefrin ve norepinefrin düzeyi sağlayarak DEHB semptomlarını azaltmada etkili olduğunu öne sürmüştür [27].

DEHB'nin dopamin (DA) düzensizliğine dayandığı hipotezi, genetik, görüntüleme ve farmakolojik çalışmalarla desteklenmektedir [28]. Pozitron emisyon tomografik çalışmaları DEHB'nin düşük tonik DA seviyeleri ile ilişkili olduğu ve görev taleplerine göre değişen fazik seviyelerle ilişkili olduğu görüşünü destekleyen karışık sonuçlar ortaya koymuştur [29]. Bununla birlikte, norepinefrin ve serotonin gibi diğer nörokimyasalların [30], DEHB'de rol oynadığı, bazı etkili ilaçların (örneğin, imipramin) çok az DA etkisine sahip olduğu ve nörotransmitterler arasındaki etkileşimlerin karmaşık olduğu eklenmelidir [31].

DEHB etiolojisinde daha çok katekolaminerjik sisteme ait, fronto-striato-serebellar sistemin ve yürütücü işlevlerin düzenlenmesinden dopamin ve noradrenalin sorumlu tutulmuştur [32]. Dopamin ve noradrenalin dikkat, odaklanma, motivasyon ve uyanıklık gibi bilişsel işlevlerde rol oynamaktadır [33]. Dopamin ve noradrenalin sistem üzerinden etkili olan ilaçlar da DEHB tedavisinde kullanılmaktadır [34]. Ayrıca serotonerjik sistem ile ilgili disregülasyonun da DEHB'deki dürtüsellik ve sinirlilik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [30].

1.1.7.Nöroanatomik Etkenler

Literatüre bakıldığında DEHB ile ilgili tek bir beyin bölgesinden ziyade çoklu anatomik bölgelerin etiolojide yer aldığı görülmektedir. Kontrollerle yapılan çalışmalarda DEHB'li bireylerde daha küçük beyin hacimlerinin, olduğu ve serebellum, korpus kallozum, striatum (kaudat çekirdek, putamen ve globus pallidus) ve frontal bölgelerin (özellikle dorso-lateral prefrontal korteks (DLPFK) daha çok etkilendiği bulunmuştur [35-37]. Global beyin hacminin, özellikle gri cevherin etkileneceğiyle %3-5 oranında azaldığı ve DEHB semptomlarının şiddeti ile ilişkili olarak daha belirgin hacim kaybı prefrontal kortekste, bazal ganglionlarda ve serebellumda görülmektedir [35, 38]. Azalmış korteks kalınlığı, özellikle DLPFK'de belirgin gözükmemektedir [39]. Difüzyon tensör görüntüleme çalışmaları, DEHB'de yer alan bilişsel işlevlere hizmet ettiği düşünülen bir dizi önemli lif yolunda beyaz cevher bütünlüğünde değişiklikler olduğunu düşündürmektedir [40].

Fonksiyonel görüntüleme prefrontal kortikal alanlarda, anterior singulat girusta ve ilişkili parietal, striatal ve serebellar yapılarda hipoaktif aktivasyon paternlerini ortaya çıkarmaktadır [41-43]. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, inhibitör yanıtındaki eksikliklerin prefrontal korteks ve dorsal striatum hipoaktivasyonu ile bağlantılı olduğunu gösteren kanıtlar sağlamaktadır [44, 45]. DEHB'de değişen motivasyonel ve ödülle ilgili süreçlerle ilgili işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmaları, ventral striatum/nucleus akumbens ve orbito-frontal kortekste hipoaktivasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir [46] .

Kortikal matürasyon özellikle prefrontal bölgede gecikmektedir [47]. Nöroanatomik farklılıklar beyin bölgelerine ve hasta popülasyonlarına göre farklı derecede değişebilmektedir. DEHB semptomlarının yetişkinliğe kadar sürmesi, bu nöroanatomik anormalliklerin kalıcılığı ile ilişkili gözükmemektedir [48]. Beyin yapısındaki gelişimsel değişiklikleri inceleyen az sayıda çalışma, DEHB etkilerinde bir dereceye kadar süreklilik göstermiştir [35]. Son analizler, DEHB'de sabit bir eksiklikten ziyade gelişimsel bir gecikme olduğu fikrini desteklemiştir. Bazı çalışmalarda semptomların remisyonu, beyin yapısı ve fonksiyonunun göreceli olarak normalleşmesiyle ilişkilendirilmiştir [49].

1.1.8.Nöropsikolojik Veriler

DEHB ile ilgili sağlıklı grupla olan karşılaştırmalarda, çalışmalar yürütücü işlevler (inhibitör kontrol, çalışma belleği, planlama yeteneği) ve yürütücü olmayan işlevler (aktivasyon ve uyarılmanın düzenlenmesi, zamansal işleme, bellek, tepki süresi değişkenliği) alanında çeşitli nöropsikolojik bozulmalar olduğunu göstermiştir [50, 51]. Bunlar DEHB'ye spesifik olmamakla birlikte DEHB olan tüm kişilerin sadece yaklaşık yarısı belirgin nöropsikolojik bozukluğa sahiptir. Şu anda, ilişkili anormalliklerin nedensel olarak ilişkili olup olmadığı veya daha çok etiyolojik mekanizmaların epi-fenomeni olarak mı görülmeleri gerektiği belirsizdir [50].

1.1.9.Çevresel ve Psikososyal Etkiler

DEHB için genetik ve çevresel etkiler derinden iç içedir ve birlikte düşünülmesi gerekmektedir. Erken çevredeki çeşitli potansiyel olarak zararlı faktörler DEHB ile ilişkilidir ancak hiçbirisi kesin olarak bir neden olarak

belirlenmemiştir. Bunlar öncelikle doğum, prenatal ve perinatal risk faktörlerini (anne stresi, hamilelik sırasında sigara veya alkol tüketimi, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı), çevresel toksinleri (organofosfatlar, poliklorlu bifeniller, kurşun, endüstriyel olarak kirlenmiş alanlara yüksek oranda maruz kalma, eski boya ve kurşunlu su borularının yaygın olduğu alanlarda yaşama), olumsuz psikososyal koşulları (ağır erken çocukluk dönemi yoksunluğu, anne düşmanlığı) ve diyet faktörlerini (yetersiz beslenme, iyot ve B vitamini eksiklikleri) içermektedir [11, 52, 53].

Çeşitli tıbbi hastalıklar da zayıf konsantrasyon, huzursuz ruh hali ve davranış sorunlarının gelişmesi için risk oluşturduğu gösterilmiştir. Küçük çocuklarda, egzama ve uyku sorunları yaygındır ve bu birincil sorunların başarılı tedavileri genellikle zihinsel sorunları da gidermektedir [52]. Çok sayıda çalışma, olumsuz anne-çocuk etkileşimlerinin erken çocukluk döneminde DEHB semptomlarının bir sonucu olabileceğini (ancak bir nedeni olmadığını) göstermiştir, ancak anne düşmanlığının bozukluğun daha sonraki seyrinde semptomları olumsuz etkilediğini göstermiştir [54, 55].

1.1.10.Klinik Özellikler

DEHB ve hiperkinetik bozukluk (HKD) tanılarının altında yatan anahtar kavram, uyumsuz olarak yüksek düzeyde dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüselliktir. Bu sorunlar, farklı bireylerde farklı görünümde ve farklı şiddette ortaya çıkabilmektedir [52].

Bu nedenle, klinik presentasyonlar çok çeşitli olabilmektedir. Dikkatsizlik; ayrıntılara dikkat verememe, motive edici olmayan durumlarda dikkat süresinin kısılması, unutkanlık, bir göreve odaklanmayı gerektiren durumlarda dikkat dağınıklığı şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Hiperaktivite; sınıf, aile yemekleri veya akraba ziyaretleri gibi sakinlik gerektiren durumlarda aşırı hareket etmeyi, dürtüsellik ise üzerinde düşünmeden hareket etme, dolaylı olarak kazaya meyilli olma, sabırsızlık, karar vermede aceleci olma, diğer insanların işlerine müdahaleci olmayı ifade etmektedir [52].

Klinik başvurular en sık nöropsikolojik işlevlerin ve ilişkili klinik özelliklerinin, çeşitli psikolojik, sosyal ve eğitimsel alanlarda günlük işlevi olumsuz etkilemeye başladığı orta çocukluk döneminde görülmektedir [56]. Boylamsal çalışmalar, semptomların neredeyse her zaman okul öncesi dönemde olduğunu [57] ve çok sık olarak ömür boyu sürerek yaşam boyu devam ettiğini göstermektedir [58].

Okul öncesi dönemdeki, hiperaktivite, uyumsuzluk ve duygu düzenleme bozukluğuna bağlı öfke patlamaları şeklinde olduğu vurgulamaktadır [59]. Bu yaşta, ağırlıklı olarak hiperaktif/dürtüsel alt tip, dikkatsiz alt tipten daha yaygındır [60].

Okul öncesi dönemde DEHB kriterlerini karşılayan çocukların okul çağı döneminde DEHB'ye sahip olmaları muhtemeldir. Bu dönemde okula başlanmasıyla yeni ve zorlu ortama uyum sağlayamama, akademik ve sosyal çevredeki yeni zorluklarla semptomlarda şiddetlenmeler olabilmektedir. Ders dinleyememe, ödevlere karşı isteksizlik , eşya kaybetme, unutkanlık akademik başarının düşmesine yol açabilmekte okulda ve evde sorunlara yol açabilmektedir [61, 62].

Davranış sorunları olan çocuklarda DEHB'nin kalıcılığı artmaktadır. Ergenlikle hiperaktivite belirtileri azalmakta dürtüsellik ve dikkatsizlik belirtileri ergenin uyumunu ve sağlıklı gelişimini kısıtlamaya devam etmektedir [63]. Çocuklukta okul ve sosyal başarısızlığın bir ürünü olarak düşük benlik saygısı, işlevsiz aile ve akran ilişkileri ve değersizlik duygusuna yol açabilmektedir [64, 65]. Akademik başarısızlık, suçluluğun ve erken başlangıçlı madde kullanım bozukluğunun ortaya çıkma riski artmaktadır [66]. DEHB, özellikle birlikte ortaya çıkan duygudurum bozukluklarının olduğu ergenlik döneminde intihar düşüncesi ve davranışı riskini artırabilmektedir [67] .

Erişkinlikte DEHB belirtileri azalmakta, bunun yerini sıklıkla içsel ajitasyon ve huzursuzluk duyguları almaktadır, bu da daha sonra anksiyete ve depresyon risklerini artırmaktadır. Sık olarak faturaları zamanında ödemedi, randevuları hatırlamada, kayıp eşyaları bulmada ve son teslim tarihlerini karşılamada organize olamama görülmektedir [68].

1.1.11.Psikiyatrik Eş Tanılar ve Ayırıcı Tanı

DEHB tanılı kişilerin yaklaşık %75'inde bir ve %60'ında birden fazla eşlik eden ruhsal bozukluk vardır; bu durum prognozu olumsuz etkileyebilmekte ve spesifik tedavi müdahalelerini gündeme getirmektedir [69].

Diğer nörogelişimsel hastalıklar (motor fonksiyon, dil, skolastik beceriler), anksiyete bozuklukları, tik bozuklukları ve KOKGB gelişiminin erken dönemlerinde ortaya çıkmakta ve sıklıkla DEHB'ye eşlik etmektedir. Depresif bozukluklar ve ağır davranım bozuklukları genellikle daha sonra ilkokul yıllarının sonuna doğru ve ergenliğe geçiş sırasında ortaya çıkmaktadır [70]. Ergenlikten itibaren, bu tür bozukluklar genellikle madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı ve kişilik bozukluklarının gelişimi ile ilişkili gözükmemektedir [71].

DEHB tedavisi gören yaklaşık dört çocuktan birinde duygudurum bozukluğu [69] bulunurken, DEHB'li tüm yetişkinlerin yarısından fazlası depresyona sahiptir [71, 72]. Bu nedenle, komorbid bozuklukların yaşa bağlı gelişimi genellikle belirli ardışık adımlarda (örneğin, karşıt olma bozukluğundan davranış bozukluğuna, artan intihar eğilimi olan depresyona kadar) meydana gelmektedir [70].

Diğer psikiyatrik durumlar DEHB benzeri semptomlara yol açabilmektedir. Manideki hiperaktivitenin amaca yönelik olmasıyla, otizmde stereotipinin eşlik etmesi ve antihiperaktif tedaviyle kötüleşmesiyle, çok sayıda ani tekrarlayan hareketlerin eşlik ettiği tik bozukluğuyla hareketlilik tarifleyen olgularda ayırıcı tanı yapılmalıdır. Öğrenme bozukluklarına akademik görevlere katılma isteksizliğinin olması, DEHB'de ise genellikle birey için aşırı derecede zor olan görevlere özgü dikkat problemlerinin olmasıyla dikkatsizlik konusunda ayırıcı tanı yapılabilmektedir [52].

Ayrıca zihinsel yetersizlik, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozukluğu, uyku bozukluğu ve tepkisel bağlanma bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklar ve tiroid anomalileri, epilepsi, genetik sendromlar ve zehirlenmeler gibi organik diğer tıbbi nedenler ekarte edilmelidir [11].

1.1.12.Tedavi

DEHB tedavisi için kılavuzlar tedavi için hem psikososyal hem de farmakolojik tedavilerin mevcut olması gerektiği konusunda hemfikirdir [73]. Kuzey Amerika kılavuzları, klinik yargıya göre her iki tedavi biçiminin de kullanılması gerektiğini önermektedir [74]; ya da psikososyal müdahalelerin önemli bir tamamlayıcısı olan ilaç tedavisi ilk seçenek olmalıdır [75] (Amerikan Pediatri Akademisi, 2011). Buna karşılık, İngiltere, Galler, Kuzey İrlanda (NICE, 2009), İskoçya [76] ve Avrupa [77] için kılavuzlar psikososyal müdahalelere (özellikle ebeveyn eğitimi) öncelik vermektedir.

Psikostimülanlar (metilfenidat, deksamfetamin ve lisdeksamfetamin) ve atomoksetin birçok ülkede ruhsatlandırılmıştır. Bupropion, guanfasin, klonidin ve modafinil de Avrupa'da onaylanmamasına rağmen alternatif antihiperkinetikler olarak yaygın olarak kullanılmaktadır [52].

Psikostimülanlar genellikle ilk tercih edilen grupta yer almaktadır ve metilfenidat (MPH) genellikle ilk tercih edilendir. MPH dopamin-norepinefrin geri alımını engelleyerek prefrontal bölgede ve sinaptik alanda dopamin ve nöradrenalin arttırmakta ve prefrontal korteks bağımlı bilişsel işlevselliği geliştirmektedir [78]. En düşük dozda başlanarak optimal fayda ve yan etkiyi değerlendirilerek doz arttırılır. Uzun etkili preparatlar, günlük tek doz kolaylığı sağlarlar, okulda ilaç alımıyla birlikte etiketlenmeyi azaltırlar ve kötüye kullanım potansiyelini düşürmektedirler. Dekstroamfetamin en az onun kadar güçlü ama güvenliği daha az iyi bulunmuştur. Ön ilaç lisdeksamfetamin yakın zamanda piyasaya sürülmüş ve daha uzun etki süresi olması avantaj olabilmektedir [78]. Hepsi, hiperaktif, dürtüsel ve dikkatsiz davranışların ebeveyn, öğretmen ve kendi kendilerini değerlendirmeleri sonucunda azaldığını göstermektedir ve etki boyutları büyüktür [79]. Yan etkiler de ortaya çıkabilse de ciddi yan etkiler nadir ve çoğunlukla önemsiz, semptomatik olarak kolayca yönetilebilen ve ilaç kesildiğinde devam etmeyen yan etkilerdir [80, 81].

Atomoksetin de etkili bir ilaçtır ve etkileri psikostimülanlarınkine benzemektedir ve etki süresi daha uzundur [82]. Selektif noradrenalin geri alım inhibitörü olarak frontal kortekste sinaptik aralıkta noradrenalin ve dopamin

seviyelerini arttırmaktadır [78]. Kontrollü çalışmaların meta-analizlerinde etki büyüklüğü metilfenidattan biraz daha küçük, ancak çoğu çalışmanın kısıtlı uzunluğu nedeniyle etkilerin ortaya çıkmasının 6-8 hafta sürebileceği, ancak klinik deneyimlerin daha uzun sürebileceğini ve 12 haftaya kadar iyileşmeler olabileceğini öne sürmektedir [79]. Uzun vadedeki olumsuz etkiler genel olarak stimülanlara benzemektedir [82]. Uykusuzluğu daha az yapması, tikleri arttırmak yerine azaltması ve öforiye yol açmaması psikostimülanlardan farklılıklarıdır. Bu ek problemler mevcut olduğunda veya beklendiğinde, ilk ilaç seçimi olabilmektedir. Stimülanlara yanıt vermeyen vakalarda hala etkili ve bu vakalarda en iyi yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Daha sonra etkisi artarken geçiş dönemi için metilfenidat ile verilebilmektedir [52].

İlaç dışı yaklaşımlar; farmakolojik tedavilerin mevcut sınırlamaları ve kısıtlamaları göz önünde bulundurulduğunda, farmakolojik olmayan tedavilerin mevcudiyeti zorunludur. Bunlar psikolojik terapileri ve/veya diyet değişikliklerini içerebilir. Diyet müdahaleleri, hem varsayılan eksiklikleri (mineraller, vitaminler ve yağ asitleri) hem de hariç tutmaları (yapay gıda boyaları ve koruyucular) ele almak için takviyeleri içerir DEHB'ye özgü değildirler [52].

Psikolojik müdahaleler de çeşitli olmakla birlikte ebeveyn eğitimi en yaygın kullanılanıdır. Farklı formları mevcuttur ve bazılarının özellikle DEHB olan çocuklarla kullanılması önerilmektedir [83]. DEHB için yapılan değişiklikler, durumun doğası hakkında psiko-eğitim modülleri ve/veya iletişimin netliği ve odaklanma (örneğin, göz teması ve kısa ve net mesajlar) gibi teknikler içerebilmektedir [84, 85]. Bazı durumlarda veli eğitimi, öğretmen istihdam eden okul odaklı yaklaşımlarla bütünleştirilmektedir. Bazıları, ebeveyn-çocuk ilişkisini geliştirmeye ve etkileşimlerden alınan zevki artırmaya özel olarak odaklanmaktadır [86, 87].

Daha yakın zamanlarda, ebeveynlik yaklaşımları, DEHB'li çocuklarda eksik olduğu düşünülen öz düzenleme becerilerini belirli oyunlar ve görevler şeklinde güçlendirmeyi amaçlayan unsurları içermeye başlamıştır [88]. Orta çocukluk dönemindeki DEHB çocuklarına tavsiye edilmekte ve özellikle okul öncesi çocuklar için değerli olduğu düşünülmektedir [89] . Belirli davranışsal yaklaşımlar, sosyal

ilişkiler ve organizasyon becerileri gibi belirli zorluk alanlarını hedeflemede değerli olabilmektedir [90, 91]. Ergenlik ve yetişkinlik döneminde, yaklaşımlar, günlük sosyal ve pratik zorluklara verilen yanıtları işlevsel olarak desteklemeye ve işlevsel olmayanları azaltmaya, problem çözmeyi artırmaya ve öz kontrolü geliştirmeye yardımcı olmak için bilişsel davranışçı terapi unsurlarını içermektedir [92].

1.2. Silik Nörolojik Belirtiler

Silik nörolojik belirtiler (SNB), nörolojik muayenede saptanan beynin spesifik bir bölgesine ait olmayan, nörolojik bir sendromun parçası olmayan motor ve/veya duyuşsal bozukluklardır. SNB'nin bazı örnekleri arasında, elin pronasyonu ve supinasyonu gibi hızla değişen hareketlerin uygulamasında zorluk, motor yavaşlık, disgrafestezi (parmak uçları cilt üzerinde çizilen sembolleri tanımlama yeteneğinde bir eksiklik) ve kompleks motor hareketleri ardışık dizilemede zorluk sayılabilmektedir [93].

SNB'nin kökenleri tam bilinmemekle birlikte, bazı yazarlar duyuşsal ve motor sistem entegrasyondaki bir eksiklikten olabileceğini, bazıları ise bazal ganglionlar ve limbik sistem gibi subkortikal yapılardaki eksikliklerden kaynaklandığını öne sürmektedir [94]. Tipik olarak gelişmekte olan küçük çocuklarda sıklıkla SNB'yi gözlemlemek normal olsa da, daha sonraki çocukluk ve ergenlik döneminde silik belirtilerin kalıcılığı motor işlev bozukluğunu düşündürmekte ve atipik nörolojik gelişimin bir belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır [95].

En sık karşımıza çıkan nörolojik silik belirtiler; taşma hareketleri (overflow movements: OM), İstemsiz Hareketler (Involuntary Movements:IM), Disritmi, Dismetri ve intansiyonel tremor (Intention Tremor) ile temsil edilmektedirler. Taşma hareketleri; bir motor görevi verimli bir şekilde tamamlamak için özel olarak ihtiyaç duyulmayan vücut parçalarının hareketleri olarak tanımlanmaktadır [95]. İstemsiz hareketler kol bacak titremesi, garip duruş ve koreiform hareketlerdir. İstemsiz hareketler arasında en çok çalışılan, istemsiz rastgele, sıçrayıcı ile karakterize edilen koreiform hareketlerdir. Disritmi, bir hareket paternindeki bir anormalliktir; hareketin uygun olmayan ritmi veya zamanlaması olarak görülebilmektedir [96]. Dismetri, hareketin yörüngesine odaklanamama ve ekstremiteler koordinasyonunu sağlayamaz. Hedefe yönelik motor hareketler tarafından üretilen esansiyel

tremor, hedefe yaklaşıkça hareket hattına dik aıda artan ritmik salınımı içermektedir [97].

SNB'nin anatomik lokalizasyonuna bakıldığında SNB alt gruplarına göre; parietal lobun duysal bütünleştirme, frontal lob ve serebellumun motor koordinasyon, prefrontal korteksin karmaşık motor hareketlerin sıralanması, frontal lobun ilkel refleksler ile ilişkili olduğu bilinmektedir [98]. Taşma, otomatik inhibisyonu destekleyen intra-kortikal ve inter-kortikal sistemlerde olgunlaşmanın gecikmesi veya kusuru ile ilişkili gibi görünürken disritmi ise serebellar disfonksiyona bağlı gibi görünmektedir [99, 100].

Motor kontrol, hareketleri koordine etme, sıralama, iyileştirme ve seımme ile ilgili bir dizi beyin bölgelerinden talamo-kortikal-bazal ganglionlar ve talamokortikal--serebellar döngülerin sorumlu olduğu bulunmuştur [101-104]. Temel motor kontrolden sorumlu bölgeler arasında birincil motor alan (M1) ve talamus, putamen ve ön serebellumu kapsayan suplementor motor alan (SMA) bulunur. Striatal (putamen) devreler, hareketlerin yönü, amplitüdü ve hızından sorumludur [105, 106]. SMA yanıt seımi ve hareketlerin sıralanmasıyla ilgilenmektedir [103, 107, 108]. Serebellumun medial ve anterior yönleri, hareketlerin düzenlenmesinde ve takip hareketlerinin akıcılığında rol oynar [109, 110]. Primer motor bölgeler arasındaki interhemisferik bağlantılar, hareketleri seımme için önemlidir. Bu bölgeler motor kontrolün farklı yönlerini gerıekleştirirken, incelikli, karmaşık eylemleri gerıekleştirmek için uyum içinde hareket ederler [111]. Serebellumun hareket zamanlamasındaki rolü [112, 113], serebellum-SMA bağlanabilirliğinin disritmiyi etkilediği bulgusu ile tutarlıdır. Ek olarak, ıalışmalar SMA'nın hareketlerin ritmini, yanıt seımmini ve SMA-serebellum bağlantısının ise sıralı hareketlerin zamanlaması ve koordinasyonu etkilediğini bulmuştur [114-116] .

1.2.1. SNB değerlendirme araçları

Çocuklarda SNB değerlendirmek için ıalışmalarda ve klinik pratikte farklı test bataryaları uygulanabilmektedir. Bunlardan ilki Guy tarafından geliştirilen “Physical and Neurological Examination for Soft Signs” (PANESS) ; Silik Belirtilerin Fiziksel ve Nörolojik Muayenesi'dir [117] . PANESS, yürüyüşler, denge, motor dayanıklılık, koordinasyon, taşma hareketleri, disritmi ve zamanlanmış

hareketler dahil olmak üzere motor fonksiyonun göze çarpan bileşenlerini ölçmektedir [118]. Yürüyüş ve zamanlanmış hareketler sırasında gözlemlenen yaşa göre anormal hareketlerin toplam sayısını içeren toplam taşma hareketleri, çocuğun görev boyunca sabit bir ritmi sürdüremediği toplam zamanlanmış motor hareketlerdeki disritmi ve tekrarlanan/sıralı hareketlerdeki, toplam hız olmak üzere 3 alt puan elde edilmektedir [119].

Daha sonra Denckla tarafından revize edilerek The Revised Neurological Examination for Subtle Signs (NESS); Silik Belirtilerin Nörolojik Muayene Formu, klinik uygulamada kullanılmış ve silik gelişimsel değişikliklere ve merkezi sinir sistemi gelişimindeki silik motor kusurları ortaya çıkarmaya duyarlı olduğu gösterilmiştir. Motor koordinasyon; karmaşık hareket dizilerini gerçekleştirme kapasitesi; duyuşsal entegrasyonla ilgili işlevler; diğer olmak üzere 4 alt gruba ayrılmış 26 madde içermektedir [120].

Daha sonra Touwen ve Precht, genellikle “silik belirtiler” olarak adlandırılan olası “minor neurological Dysfunction” (MND); “minör nörolojik disfonksiyonu” olan çocuklar için nicel bir muayene olarak “Examination of Child with Minor Neurological Dysfunction”; Minör Nörolojik Bozukluğu Olan Çocuğun Muayenesini geliştirmişlerdir [121]. Bu değerlendirme aracı 3-12 yaş arası çocuklar için geliştirilmiştir ve 10 kategoriye ayrılmış 63 madde içermektedir.

Krebs'in SNB'yi değerlendirme ölçeği, yaygın gelişimsel bozukluğu veya OSB'si olan çocuklar için uyarlanmıştır ve bu hastalarda geçerli bir araç gibi görünmektedir [122]. Yazarlar, artan SNB'nin psikopatoloji ve DEHB tanısı için bir tarama aracı olarak çok yararlı olduğunu belirlemişlerdir [123].

1.2.2.DEHB’de SNB Patofizyolojisi: “Ağ İnhibisyon Hipotezi”

Houk ve Wise (1995), eylemi planlama ve kontrol etmede bazal ganglionlar, serebellum ve serebral korteksin ara bağlantılarını ve rolünü tanımlamıştır [124]. Cao ve diğerleri (2006), fMRI kullanarak, DEHB'li erkek çocuklarda anormal frontal-striatal-serebellar ağlar hipotezi ile tutarlı olarak frontal-striatal-serebellar devrelerde bölgesel homojenliğin azaldığını göstermiştir [125].

Pre-SMA bölgesi anterior prefrontal bölgelere bağlıdır ve striatal çıkıntılar pre-SMA ‘dan kaudat çekirdeğe, orta ve rostral putamenlere uzanmaktadır [126, 127]. DEHB’li çocukların anatomik görüntüleme çalışmaları, kontrol çocuklarına kıyasla hacim ve kalınlık azalması dahil olmak üzere pre-SMA alanda lokalize anomaliler olduğunu bildirmiştir [128, 129]. Bu alanın, motor planlamada ve otomatikten istemli kontrollü eylemlere geçişte ve yanıt inhibisyonunda önemli bir rolü vardır [130, 131].

DEHB ile ilişkili değişiklik gösteren özellikle motor kontrolde önemli rolü olan alan beyindeki bir diğer bölge ise serebellum ve özellikle posterior serebellar vermistir [35, 132, 133]. Aslında, DEHB’li erkeklerin serebellum posterior vermisin boyutu önemli ölçüde azalmıştır. Dopamin membran taşıyıcısı (DAT), DA aksonlarının spesifik bir belirtecidir ve serebellar vermis, seçici dopamin-taşıyıcı benzeri immünoreaktif aksonlar içermektedir [134]. Başka bir fMRI çalışması, alt posterior serebellar hemisferlerin azaltılmış hacminin, DEHB’li hastalarda kötü klinik sonuçla ilişkili olduğunu göstermiştir [135].

Bir fMRI çalışmasında, Sakai ve ark. (2000), pre-SMA ile serebellumun arka lobu arasındaki bazı etkileşimleri göstermiş ve yanıt seçiminde pre-SMA, zamanlama ayarında serebellar arka lobun aktif olduğunu ve primer motor korteksin hem pre-SMA hem de serebellum ile bağlantılar aldığını bulmuşlardır [136]. Hem bazal ganglionlar hem de serebellum, çalışma belleği, eylem planlama ve karar verme ile ilgili aktivitesi nedeniyle üst düzey bilgi işleme bölgesi olan prefrontal korteks ile kortiko-bazal gangliyon ve kortiko-serebellar ağ bağlantılarına sahiptir [137]. Karmaşık motor ve bilişsel tepkilerin seçimini, başlatılmasını ve performansını belirleyen kortiko-striatal-talamo-kortikal (KTSK) devreler üzerindeki serebellumun etkisinin araştırılması için çok umut verici görünmektedir [101, 138].

Bu çalışmalar, DEHB’de SNB için bazal ganglionlar, serebellum ve serebral korteks arasındaki ara bağlantıların merkezi bir role sahip olduğunu; DEHB’de SNB’nin patofizyolojisinin temelinde bir “ağ inhibisyonu hipotezi” olduğuna dair kanıtları desteklemektedir [139]. İstemli hareketlerin inhibisyonunda SNB’nin oluşumunda dopamin fonksiyonunun önemi, tekrarlayan motor görevlerdeki eksikliklerin kortikal ve bazal ganglion yapılarındaki işlevsiz dopaminerjik

devrelerden kaynaklandığına dair kanıtlardan kaynaklanmaktadır. Nigro-striatal dopamin yolağındaki disfonksiyon DEHB ile ilişkili, kas gruplarının kontrolü ve zamanlama ile ilgili problemler dahil olmak üzere birçok SNB'ye neden olmaktadır [140]. Tekrarlayan motor görevlerde hareket hızında yavaşlama bulunması, serebellum ve bazal ganglionlardaki fonksiyonel eksikliklerle bağlantılıdır. SNB etiyolojisinde, DEHB'li ilaç kullanmamış çocuklarda olması ve MPH ile tedaviden sonra belirtilerin iyileşmesi nedeniyle, bir dopamin disfonksiyonu olasılığını desteklemektedir [141].

1.2.3.SNB ve psikiyatrik bozukluklar

SNB ile ilk epizod psikoz, duygudurum bozuklukları, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk ve otizm spektrum bozuklukları gibi artan psikiyatrik bozukluk riski arasında pozitif ilişkiler bulunmuştur. Bu bulgu, SNB'nin atipik nörolojik gelişim için olası bir belirteç olabileceğini düşündürmekte ve SNB ile çocukluk çağı nörogelişimsel bozuklukları arasındaki ilişkinin klinik ve araştırma sonuçlarının daha fazla tanınmasına duyulan ihtiyacı göstermektedir.

Motor defisitler, OSB'li bireylerde en erken ve en belirgin semptomlar arasındadır ve temel sosyal ve iletişimsel semptomlardan önce gelmektedir [142]. Literatür bulguları, kaba ve ince motor becerilerindeki gecikmelerin OSB'li bebekleri tipik gelişen yaşlıtlarından ayıran en erken saptanabilen belirtiler olduğunu göstermektedir [143]. Gelişimin ilerleyen dönemlerinde, motor koordinasyondaki defisitler, atipik yürüyüş ve duruş ve beceri gerektiren hareketlerde zorluk ile motorla ilişkili defisitler devam ederek daha belirgin hale gelmektedir [144, 145]. Halayem ve ark., Krebs'in SNB ölçeği ile OSB'li çocuklar ile bir kontrol grubu arasında duyuşal, görsel-işitsel entegrasyon ve motor koordinasyon işlevinde önemli farklılıklar bulmuşlardır [146]. OSB'li çocuklarda süreli hareketlerdeki toplam hızın DEHB ve sağlıklı kontrollerden daha düşük, toplam disritminin ise DEHB ve OSB'li çocukları sağlıklı kontrollerden ayırdığı bulunmuştur [147]. Floris ve ark., OSB'li çocuklarda tipik gelişen çocuklara kıyasla daha güçlü bir sağa doğru lateralizasyon bulmuş ve OSB'deki motor bozuklukların nörobiyolojik temellerinin motor devrelerdeki atipik hemisferik lateralizasyonla ilişkili olduğunu göstermiştir

[148]. Motor, iletişim ve sosyal anormallikler, nöral devrelerdeki işlev bozukluklarıyla bağlantılı olabileceğinden, motor belirtilerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, OSB'nin patofizyolojisi hakkında fikir verebilir.

Duygudurum bozukluklarıyla ilgili SNB çalışmaları literatürde daha az yer almaktadır. Bipolar Bozukluk (BPB) tanısı olan hastalarda özellikle sıralı motor ve ritmik hareketlerde daha çok bozulmanın olduğu ve motor becerilerdeki bu bozulmanın depresif dönemlerle bağlantılı olduğu bulunmuştur [149]. BPB da yapılan nörogörüntüleme çalışmaları çoklu depresif atakları olanlarda beyaz cevher hiperintensitesi ve serebellar anomaliler bulmuş ve bununda motor anormalliklerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür [150]. Udal ve ark., yaşa göre standardize edilmiş bir nöromotor test bataryasının klinik uygulamada erken başlangıçlı BPB ile DEHB arasında ayırım yapmaya yardımcı olabileceğini bulmuşlardır [151]. Başka bir çalışmada Mrad ve ark. BPB olan hastalarda SNB toplam puanlarının sağlıklı kardeşlerine göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu, ancak kardeş grubunun kontrollere göre belirgin şekilde daha yüksek SNB prevalansına sahip olduğunu gösterilmiştir [152].

Literatürde anksiyete bozuklukları ve SNB ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Ülkemizde yapılan 7-12 yaş aralığında anksiyete bozukluğu ve DEHB tanılı çocukların nörolojik silik belirtiler açısından karşılaştırıldığı çalışmada DEHB'li olan çocukların silik nörolojik belirtiler açısından daha kötü oldukları bildirilmiştir [153].

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) tanısı olan çocuklarda SNB'yi araştıran az sayıda çalışma vardır ve sonuçları çelişkilidir. 1990'da Hollander ve ark., OKB hastalarında kontrollere kıyasla ince motor koordinasyon, görsel uzamsal hareketlerinde ve istemsiz hareketlerde önemli farklılıklar bildirmiştir [154]. Bu bulgular, OKB hastalarında bazal ganglionlar, frontal lob ve sağ hemisfer dahil olmak üzere bazı beyin bölgelerindeki anormallikler ile ilişkilendirilmiştir [155]. Çoğu çalışmada, OKB hastaları motor koordinasyon ve duysal entegrasyon alanlarında SNB olduğu ve bunların varlığının daha şiddetli obsesyonlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir [156]. SNB'nin OKB'li hastalarda seçici serotonin geri

alım inhibitörlerine (SSRI'lar) verilen tedavi yanıtı ile de korele olduğu ve sol taraflı SNB'nin şiddeti arttıkça, tedavi sonucunun daha kötü olduğunu gösterilmiştir [157].

Çalışmalar SNB'nin ilk atak psikotik hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yaygın olduğunu göstermektedir [94, 158]. Peralta ve ark., şizofreni spektrum bozukluğu olan 177 ilk atak antipsikotik alan hastaların %78'inin en az 1 nörolojik işlev bozukluğu gösterdiğini bildirmiştir [158]. SNB'nin psikotik olmayan, genetik olarak yüksek riskli, şizofreni tanılı en az 2 birinci derece ve/veya ikinci derece akrabası olan bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha sık olduğu bulunmuştur [159]. Tamagni ve ark., risk altında ve ilk atak psikoz olan hastalarda SNB'nin psikoza geçişi öngörüp öngöremeyeceğini değerlendirmiş ve SNB'nin normalden farklı beyin gelişiminin bir işareti olabileceği, ancak psikoza geçiş için düşük prediktif değeri olabileceği sonucuna varmışlardır [160].

1.2.4.SNB ve DEHB

DEHB, dikkatsizlik ve hiperaktif-kompulsif davranış ile karakterize bir bozukluktur. Genellikle çocuklukta heterojen genetik değişikliklerle ve diğer nörolojik bozukluklarla birlikte ortaya çıkabilmektedir [58]. DEHB'deki temel eksiklik olarak davranışsal inhibisyon bozukluğu öne sürülmüştür [59]. Sakarlık, sağ-sol karıştırma, algısal-motor koordinasyon bozukluğu, tekrarlayan motor testlerde yavaşlık ve disgrafi gibi lokalize olmayan silik nörolojik bulgular DEHB olan çocuklarda oldukça yaygın saptanmaktadır [93]. Daha fazla dikkatsizlik, motor koordinasyondaki daha büyük zorluğun habercisi olduğundan, dikkatsizlik ve hareket güçlükleri arasında güçlü bir ilişki vardır [161]. Bu bulgu, DEHB ile motor işlev bozukluğu arasındaki ilişkinin klinik ve araştırma sonuçlarının daha fazla tanınmasına duyulan ihtiyacı göstermektedir [162]. DEHB'li bazı çocuklarda, taşma hareketlerinin kalıcılığı, motor yanıtların zamanlamasının bozulması ve ince motor yeteneklerdeki defisitler dahil olmak üzere, motor sistemde çoklu anormallikler tanımlanmıştır [99].

DEHB'de motor yanıt inhibisyonundaki eksiklikler, motor/premotor devrelere atfedilebilmektedir [128]. Bu alanlardaki hacim azalmaları, beyaz cevher bileşenlerindeki azalmaya bağlı gibi görünmektedir, bu da DEHB'li hastalarda birincil olarak aksonal bir anormallik olduğunu düşündürmektedir [163]. Motor

taşma varlığı, DEHB'deki beyin anormalliklerinin gelişimsel bir kökene sahip olduğu hipotezini desteklemektedir [164]. Tekrarlayan motor görevlerdeki defisitler, kortikal ve bazal ganglion yapılarındaki işlevsiz dopaminerjik devrelerin, DEHB patofizyolojisinde motor uyarımı ve inhibisyonu düzenleyememesine neden olduğuna dair daha fazla kanıt sağlamaktadır [164]. Hareket hızı, disritmi, süreli hareketlerde taşmanın DEHB'nin nörobiyolojik temellerini ve SNB'nin klinik etkilerini anlamamızı sağlayacak önemli bilgiler vermektedir [165].

Taşma, bozulmuş motor yanıt zamanlaması ve zayıf motor koordinasyon, DEHB'li çocuklarda en belirgin motor anormallikler gibi görünmektedir. Bunlar, motor ve premotor devrelerdeki beyaz cevher anormallikleri ve motor kontrolle ilgili frontal-striatal-serebellar ağların işlev bozukluklarını yansıtabilmektedir [139, 147, 164].

Yaşamın ilk on yılının ötesinde motor taşmanın anormal kalıcılığı, DEHB ve diğer gelişimsel anormallikler ile ilişkilidir [166] ve nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili inhibitör ağların gecikmiş olgunlaşmasının karakteristiğidir [167]. Bu nedenle, motor taşmasının varlığı ve kapsamı, motor ağ olgunluğunun fizyolojik bir ölçüsü ve ayna taşma hareketleri için interhemisferik inhibisyon olarak araştırılmıştır. DEHB'li çocuklarda, transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) kullanılarak araştırıldığı üzere, motor taşmanın nöral bağıntıları, kontrol deneklerine kıyasla DEHB'li çocuklarda önemli ölçüde azaltılmış transkallozal (interhemisferik) inhibisyonu içermektedir [168]. Yetersiz interhemisferik inhibisyon ayna taşması için şüpheli mekanizma olduğundan TMS verileri tipik olarak gelişen ve DEHB olan çocuklarda ayna taşması için ortak bir fizyolojik/olgunlaşma temeli önermektedir [169, 170].

Denckla ve Rudel (1978), 48 hiperaktif çocuğu (normal zekâlı ve öğrenme güçlüğü olmayan) 50 sağlıklı erkek çocuğuyla karşılaştırmak için koordinasyon testleri kullanarak, taşma hareketlerinin hiperaktif erkekleri her yaştaki sağlıklı deneklerden ayırdığını bulmuşlardır [171]. Waber ve ark. (1985), epidemiyolojik okul temelli araştırmayı kullanarak bu kavramı genişletmiş ve okul çağındaki çocuklarda taşma hareketlerinin varlığının yetersiz dikkat ile ilişkili olduğunu göstermiştir [172]. Mostofsky ve ark. (2003), 42 DEHB'li çocuğun 30 kontrol

grubuna göre önemli ölçüde daha fazla taşma hareketine sahip olduğunu ve çelişkili ve kontralateral motor yanıt testlerinde daha fazla hata yaptığını göstermiştir. Ayrıca taşma hareketlerinin ölçümleri ile yanıt inhibisyonu ölçümleri arasında, yaşa uygun olmayan taşmanın yanıt inhibisyonunda yer alan kortikal sistemlerin olgunlaşmamışlığını yansıttığı hipotezini destekleyen pozitif korelasyonlar bulmuşlardır [99]. Dickstein ve ark. (2005) DEHB'li 17 çocukta ve 20 sağlıklı kontrolde SNB'yi incelemişler ve el veya ayak lateralizasyonunda anlamlı bir grup farklılığı olmadığını ve DEHB'li grubun tekrarlayan motor görevlerde sağlıklı gruptan daha yavaş olduğunu bulmuşlardır [93]. Bu sonuç DEHB'li çocukların tekrarlayan motor tepkilerinde bozulma olduğunu bildiren önceki bazı çalışmalarla tutarlı gözükmemektedir [173, 174]. Uslu ve ark. (2007), DEHB'li çocuklarda taşma hareketlerinde artış bulmuşlar ve bunun DEHB'nin önemli bir nörofizyolojik özelliği olan kortikal inhibitör işlevlerde bir eksikliği gösterebileceğini ifade etmişlerdir. [165]. Disritmi ve hareket hızındaki yavaşlama, serebellum ve bazal ganglionlardaki fonksiyonel bozukluklarla ilişkili olduğunu, geç çocukluk ve ergenlikte (genellikle DEHB'li çocuklarda görülen) taşmanın kalıcılığı, taşmanın inhibisyonunu destekleyen sistemlerde nörogelişimsel bir gecikme olduğunu düşündürmektedir [99].

Ayrıca DEHB ve taşma hareketleri arasındaki ilişkide cinsiyetin etkisinin altı çizilmiş ve erkeklerde DEHB varlığı kızlara göre anlamlı derecede daha fazla taşma hareketi ile ilişkili olduğu ve dürtüsel, hiperaktif ve dikkatsizlik belirtilerinin hepsi olan çocuklarda taşmanın daha fazla olduğu bulunmuştur [99, 175].

SNB, her iki cinsiyette birleşik tipte sadece dikkatsizlik ya da sadece hareketlilikle giden DEHB'ye göre daha şiddetli olduğu ve alt tipler arasında hareket güçlüğü tipi ve derecesinin farklılık gösterdiği ve dikkatsizlik ve birleşik görünümlü DEHB'li erkeklerin kontrol çocuklarına göre önemli ölçüde daha zayıf ince motor becerilere sahip olduğu bulunmuştur [161]. Önceki bir çalışmada sadece dikkatsizlikle giden DEHB alt tipindeki erkek çocukların zamanlama ve güç kontrolünde büyük zorluk yaşadıklarını ve motor sonuçlarda daha fazla değişkenlik gösterdiklerini göstermişlerdir [162].

1.2.5. SNB ve Tedavi

Literatürde psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda farmakolojik tedavilerin SNB üzerindeki etkilerini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. 2015 yılında, Hrtanek ve ark., dozdan bağımsız olarak DEHB hastalarında metilfenidat ile tedaviyi takiben SNB'de belirgin iyileşme olduğunu göstermişlerdir [176]. İlk atak psikoz ve şizofreni hastalarında antipsikotik ilaçlarla tedavinin SNB'yi etkilemediği konusunda genel bir fikir birliği vardır [177]. Haloperidol ve klozapin gibi dopamin antagonistlerinin SNB üzerinde hiçbir etkisi yoktur, metilfenidat gibi dolaylı agonistlerin ise SNB'yi iyileştirdiği görülmektedir [178].

1.3. Yürütücü İşlevler

Yürütücü İşlevler (Yİ), bağımsız, proaktif ve üretken faaliyetlerin gelişebilmesi için davranışları ve bilişsel süreçleri düzenleyen, kontrol eden ve planlayan bir dizi kapasite olarak tanımlanmaktadır [179, 180]. Yİ'ler planlama, çalışma belleği, yanıt inhibisyonu, bilişsel esneklik ve kurulum değiştirmeyi içerir ve günlük yaşamda çok önemlidir [181, 182].

Yİ prefrontal kortekste dopaminerjik, noradrenerjik, serotonerjik ve kolinerjik nörotransmitterle ilişkili olduğu anlaşılmıştır [183]. Mediyal prefrontal korteks (mPFK) ve orbitofrontal korteks (OFK) dopamin, noradrenalin, serotonin ve asetilkolin nörotransmitter sistemlerinden girdiler almaktadır. OFK lezyonlarında yanıt inhibisyonu ve tersten öğrenme, mPFK lezyonlarında dikkat sistemi ve kurulumu değiştirme ile ilgili zorluklar gözlemlenmiştir [184].

DEHB ve Yürütücü işlevler

Hepsi birbiriyle ilişkili olan ve DEHB'de sık çalışılan yürütücü işlevler yanıt inhibisyonu, çalışma belleği, bilişsel esneklik, planlama ve kurulum değiştirmedir [182, 185, 186]. Barkley (2012, 2015) yanıt inhibisyonundaki bir eksikliğin çalışma belleğinde, duygusal düzenlemede ve bilişsel esneklikte veya yeniden yapılandırmada eksikliklere yol açtığını, bunun da öz düzenleme ve dolayısıyla kendi kendini yöneten davranışların üretilmesinde zorluklara yol açtığını açıklamıştır [185, 187].

DEHB'li hastalarda stroop, yap/yapma ve dur sinyal testleriyle yanıt inhibisyonuna; Hanoi kulesi testleriyle planlama becerisine, Wisconsin Kart Eşleme Testi ile kurulumu kaydırma becerisine bakıldığında DEHB'li bireylerin kontrol grubuna göre daha kötü performans sergiledikleri görülmüştür [188]. Yine KOKGB/DB da yürütücü işlevlere DEHB komorbiditesinin katkısının değerlendirildiği bir çalışmada yürütücü işlev defisitlerinin DEHB varlığına bağlı olduğu bulunmuştur [189].

KOKGB, DEHB+KOKGB ve sağlıklıların karşılaştırıldığı bir çalışmada üç grup arasında çalışma belleği, ketleme, dürtüsellik ve planlama açısından fark yokken; kontrol grubuna göre DEHB ve DEHB+ KOKGB olan grubun kurulumu kaydırma görevinde daha kötü; KOKGB ve KOKGB + DEHB grubunda ise cevap sürdürme görevlerinde daha kötü performans sergiledikleri gösterilmiştir [190].

DEHB alt tiplerine göre yürütücü işlevlerin bakıldığı çalışmada dur görevinde birleşik görünümde DEHB'si olan erkek çocukların dikkat eksikliği baskın tip görünümü olan erkek çocuklara göre daha başarısız oldukları ama kızlarda bu iki görünüm arasında farklılık olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmada DEHB kombine tipte planlama ile ilgili bozukluklar olduğu gösterilmiştir. DEHB alt tipleri Stroop testi sırasında kontrol grubuna göre daha yavaş olsalar da, müdahale kontrolünün bu iki alt tipte bozuk olmadığı saptanmıştır [191].

SNB ve Yürütücü İşlevler

DEHB yaygın olarak bilişsel bozukluklarla ilişkilendirilirken, DEHB'li çocuklar sürekli olarak ince motor anormallikler göstermektedirler [99, 171]. DEHB'li çocukların sağlıklı çocuklara göre motor görevleri daha yavaş gerçekleştirdikleri, daha fazla değişkenlikle ve daha fazla motor taşma gösterdiği bilinmekte ve bu motor anormalliklerin, özellikle motor taşmanın varlığının, bilişsel kontrol görevlerinde bozulmuş yanıt inhibisyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [99, 171, 192].

Chan ve ark. DEHB olan çocuklarda daha yüksek SNB insidansı ve motor koordinasyon ile stroop interferansı arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur [193]. SNB'nin çalışma belleğindeki eksikliklerini yansıttığı ve yürütücü dikkat ve bellek

işlevindeki hasarın derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [193, 194]. Sağlıklı çocuk ve ergenlerde (3892 katılımcı) SNB ile yürütücü işlev (stroop testi ile değerlendirilmiş) ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada SNB puanları yüksek olan ergenlerin reaksiyon süresinde, interferansta daha yüksek puan ve test doğruluklarında daha düşük puan aldıkları gösterilmiştir [195].

2012'de DEHB'li çocuk ve ergenlerden oluşan geniş bir örnekleme yapılan bir çalışmada, Ferrin ve Vance, SNB'nin DEHB'li bir çocuk veya ergenin klinik değerlendirmesine yardımcı olabileceğini ve uzamsal çalışma belleğindeki zorluklarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır [196]. Yine başka bir çalışmada DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında SNB'nin özellikle taşıma hareketlerinin varlığının, planlama, yanıt inhibisyonu ve sözel çalışma belleği ölçümlerinde bozulma ile bağlantılı olduğu bulunmuştur [197]. Literatüre bakıldığında, SNB'in bilişsel işlevlerdeki defisit ile ilişkili olduğu görülmektedir genel bozulmayla ilişkili olduğu bildirilmektedir [195].

1.4.Nörogörüntüleme çalışmaları

1.4.1.DEHB ve nörogörüntüleme

Beyin görüntüleme çalışmaları frontal, striatal ve serebellar bölgelerin DEHB etyolojisinde oldukça önemli olduğunu ortaya koymuştur [198]. DEHB'nin kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte, dopaminerjik ve fronta-striatal beyin sistemlerindeki anormallikleri içeren teoriler büyük ilgi görmüştür [199-201]. Tarihsel olarak araştırmacılar, dikkat ve dürtüsellik sorunlarıyla sonuçlanan frontal lob yaralanmaları vakalarına dayanarak, DEHB'ye etiyolojisinde frontal bölge disfonksiyonunun rol oynayabileceğini ortaya koymuşlardır [202, 203] .

Çok sayıda yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmasının sonuçları, DEHB'nin yapısal ve işlevsel beyin farklılıklarıyla karakterize nörogelişimsel bir bozukluk olduğunu desteklemektedir [204-206]. DEHB patofizyolojisinde fronto-striatal, fronto-parietal, fronto-serebellar, fronto-striato-parieto-serebellar ve fronto-temporal devre dahil olmak üzere çeşitli beyin bölgeleri suçlanmıştır [207-211]. Bu beyin devrelerine ek olarak, beynin belirli yapıları ve bölgeleri de dikkat çekmiştir ve bunlar arasında prefrontal korteks, anterior singulat korteks, kaudat, globus pallidus,

parietal bölgeler, temporal bölgeler, korpus kallozum, serebellar vermis ve serebellum bulunmaktadır [212-214].

Difüzyon tensör görüntüleme, DEHB'li bireylerde yapısal beyaz cevheri incelemek için kullanılan bir nörogörüntüleme tekniğidir [214, 215]. Her ikisi de fonksiyonel nörogörüntüleme teknikleri olan fMRI ve Pozisyon emisyon tomografisi (PET)'in aksine, difüzyon tensör görüntüleme (DTI), beynin aksonal organizasyonu değerlendirerek, beyin anatomisinin yapısal bağlantısı hakkında bilgi vermektedir. DEHB ile ilişkili yapısal bağlantı modellerini incelemek için DTI kullanan çoğu çalışma, DEHB örneklerinin belirli beyin bölgelerinin fonksiyonel anizotropi (FA) değerlerini kontrollerle karşılaştırmıştır. Fraksiyonel anizotropi, bölgesel aksonal dallanmada bir azalmayı veya aksonal demet yoğunluğunda veya miyelinleşmede bir artışa işaret eden daha yüksek FA değerleri ile DTI'ya dayalı yaygın olarak kullanılan bir indekstir [216]. DTI, okuma bozuklukları da dahil olmak üzere çeşitli bozuklukları olan çocuklarda korpus kallozum gibi beyin bölgelerinin makro ve mikroyapısal özelliklerini araştırmak için kullanılmış olsa da çalışmaların çoğu, DEHB olan katılımcılarda beyaz cevher anormallikleri bildirmiştir [211, 217-219]. Konrad ve ark. (2010), kontrollere kıyasla, daha önce ilaç tedavisi görmemiş erişkinlerde, orbitomedial prefrontal beyaz cevherde ve sağ anterior singulat demette azalmış FA bulunurken, bilateral temporal lobun beyaz cevher yapılarında yüksek FA bulundu [220].

Ashtari ve ark., DEHB'li çocuklarda kontrollere göre sağ premotor, sağ striatal, sağ serebral pedinkül, sol orta serebellar pedinkül, sol serebellum ve sol parieto-okspitalde FA'nın azaldığını bulmuşlardır ve DEHB'li çocuklarda sol parieto-okspital alanlar, ayrıca fronto-striatal ve fronto-serebellar devrede beyaz cevher “anormallikleri” olduğunu düşündürmektedir [217]. Silk ve ark. DEHB'li çocuk ve ergenlerde kontrollere kıyasla alt parietal, oksipito-parietal, alt frontal ve alt temporal kortekste FA'nın arttığını bulmuştur [211]. Pavuluri ve ark. DEHB'li çocuk ve ergenlerin ön korona radiatasında kontrollere kıyasla daha düşük FA bulmuşlardır [221].

Yalnızca beyin yapısı hakkında bilgi sağlayan manyetik rezonans görüntülemenin aksine fMRI, farklı bağlamlarda ve bilişsel görevlerde beyin

metabolizmasındaki (doku perfüzyonu, oksijen seviyesi, kan hacmi değişiklikleri) değişiklikleri değerlendirerek bölgesel beyin işleyişinin incelenmesini sağlamaktadır [200]. Belirli beyin bölgelerinin hiper ve hipofonksiyonunu basitçe incelemek yerine fMRI çalışmaları, DEHB'li bireyler ve kontroller arasındaki beyin bölgelerinin işlevsel bağlantılarındaki farklılıkları incelemek için kullanılmıştır [214, 222]. Son yirmi yılda, fMRI ile bir görev sırasında veya dinlenme durumundayken DEHB'de birçok fonksiyonel bağlantı (FC) sorunu ortaya çıkmıştır [223].

DEHB'li gençlerde dinlenme esnasında fMRI (R-fMRI)'yı inceleyen ilk çalışmalar, fronto-striatal-serebellar işlev bozukluğu hipotezlerine odaklanmıştır [125, 224]. Dinlenme durumu fonksiyonel bağlantı çalışmalarında görev esnasında sıkça çalışılan dorsal anterior singulat korteks (dASK), subkortikal ve serebellar yapılarla ve varsayılan mod ağının (DMN) bölgeleriyle anormal bağlantı olabileceğini ortaya koyulmuştur [224, 225]. Dinlenme durumu sırasında, dASK-posterior singulat [226-228] ve dASK-talamus [40, 41] ve bazal ganglion alanları (özellikle putamen) [229] arasında azalmış bağlantı bulunurken, artan bağlantı dASK ile bilateral talamus, bilateral serebellum ve bilateral insula arasında bulunmaktadır [224]. Ayrıca, DEHB'de striatum ve serebellum arasındaki anormal fonksiyonel bağlantının yanı sıra serebellum içindeki anormal fonksiyonel bağlantının kanıtı tanımlanmıştır [229-232]. Serebellumun fronto-striatal fonksiyonu modüle ettiği düşünülmekte ve artan sayıda çalışma DEHB'de hem yapısal hem de fonksiyonel serebellar anormalliklere işaret etmektedir [233-235]. Ek olarak, serebellumda azalmış fonksiyonel bağlantı yoğunluğu, DEHB'li çocuklarda dikkatsizlik ve dürtüsellik/hiperaktivite ile anlamlı bir şekilde koreledir [231]. Son olarak, An ve meslektaşları yakın zamanda, DEHB'li erkek çocuklarda akut bir metilfenidat dozunun anormal fronto-parieto-serebellar bağlantıyı normalleştirdiğini göstermiştir [236]. Önemli R-fMRI kanıtı bu nedenle fronto-striatal-serebellar devrede atipik fonksiyonel bağlantıyı ve DEHB'li gençlerde DMN'yi desteklemektedir. Ayrıca, DEHB'li çocuk ve ergenlerde semptom şiddetinin, bu bölgelerde keşfedilen anormallikler ile ilişkili olduğu bulunmuştur [229, 231].

Bilişsel görev esnasında fMRI kullanarak bir dizi çalışma, DEHB'li çocuk ve ergenlerin, kontrollere kıyasla frontal bölgelerde, fronto-striatal ve frontoparietal ağlarda hipoaktivasyonu gösterdiğini bulmuştur [222, 237, 238]. Dickstein ve ark.

(2006) 13 fMRI ve 3 PET çalışmasını inceleyerek DEHB'li bireylerde fronto-striatal ve fronto-parietal hipofonksiyon için kanıtlar bulmuşlardır [238]. Smith, Taylor, Brammer, Toone ve Rubia (2006), bilişsel esneklik görevi sırasında, DEHB'li erkek çocukların bilateral prefrontal korteks ve temporal loblarda ve sağ parietal lobda hipoaktivasyon gösterdiğini göstermiştir [239]. Fonksiyonel bağlantı çalışmaları, DEHB'li ergenlerde ve yetişkinlerde fronto-parietal ve fronto-striato-parieto-serebellar ağlarda kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük bağlantı olduğuna dair kanıtlar bulmuştur [208, 209, 240].

DEHB'li çocuklarda “varsayılan mod ağı” (DMN) içinde anormal aktivasyon ve bağlantı da bulunmuştur [241]. DMN, medial prefrontal korteks, posterior singulat, prekuneus ve medial, lateral ve inferior parietal korteksleri içeren beyin devresini ifade etmektedir. İşlevsel bağlantı çalışmaları, DEHB'nin kontrollere kıyasla bu ağ içinde bir "bağlantı eksikliği" ile ilişkili olduğunu bulmuştur [125, 227]. Ayrıca Peterson ve ark., bir grup DEHB'li çocuk ve ergenin Stroop Renk ve Kelime Testini yaparken DMN aktivitesini kontrollerle aynı derecede baskılayamadığını göstermiştir [242]. Ayrıca fMRI çalışmaları, metilfenidat ve diğer stimülanların, hem DMN hem de fronto-striato-parieto-serebral devre ile ilişkili daha önce tartışılan bölgelerde, DEHB'li bireylerde beyin aktivasyon modellerini ve fonksiyonel bağlantıyı “normalleştirme” eğiliminde olduğunu göstermiştir [208, 209, 242].

DEHB'de çeşitli bilişsel performans görevleri sırasında ve dinlenme durumunda birden fazla beyin bölgesinde fonksiyonel aktivasyon önemli ölçüde azalmaktadır [226, 243, 244]. Bu bölgeler, fronto-striatal ve fronto-parietal yollarının yanı sıra dorsolateral ve ventrolateral prefrontal korteks ve superior parietal kortekste singulo-fronto-parietal ağı içermektedir. Dikkat görevleri çalışmaları sırasında Bush ayrıca dikkati yönlendirme, hedef saptama, yenilik saptama, yanıt seçimi, yanıt inhibisyonu, hata saptama ve tepki süreçleriyle güçlü bir şekilde ilişkili olan dorsal anterior singulat korteksin (dASK) hipoaktivasyonunu bulmuştur [243]. Görsel sürekli dikkat görevi sırasında Li bilateral talamusta (özellikle pulvinar çekirdeklerde) bölgesel aktivasyonların önemli ölçüde azaldığını, bilateral pulvinar ve sağ prefrontal bölgeler arasındaki fonksiyonel bağlantıyı önemli ölçüde azaldığını ve sağ pulvinar ve bilateral oksipital bölgeler arasındaki bağlantının önemli ölçüde

arttığını bildirmiştir [245]. DEHB grubunda yapılan çalışmalar, varsayılan mod ağını oluşturan beyin bölgeleri arasında ve putamen ile talamus arasında önemli ölçüde azalmış işlevsel bağlantı bulmuştur [229, 246]. Varsayılan mod ağ bölgelerinin artan görevle ilgili devre dışı bırakılması, artan görev katılımının yanı sıra dinlenme durumundan göreve geçişlerle ilişkilendirilmiştir [214, 247].

Çalışmaların büyük çoğunluğunda ortaya çıkan sonuç, DEHB olan çocuklarda istirahat halindeyken DMN bölgelerinin aşırı aktivasyonu ve görev esnasında ise yetersiz deaktivasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır [223]. DEHB'nin varsayılan mod hipotezine göre, DMN'nin görevle ilgili baskılanmasının bozulması, DEHB'de bilişsel performansın bozulmasına katkıda bulunmaktadır [248].

1.4.2.SNB ve Nörogörüntüleme

Literatürde eylem kontrolü, planlanmasında ve motor yanıt inhibisyonunun altında yatan nöral mekanizmalarda kortikal, bazal gangliyonlar ve serebellar inhibitör kontrolün rolünün olduğu belirtilmektedir [139]. Silik nörolojik belirtilerin ise duysal ve motor kortikal sistemler arasındaki entegrasyondaki bozukluklar ya da bazal ganglionlar ve limbik sistem gibi subkortikal alanların nöronal devrelerindeki bozuklukları yansıttığı ileri sürülmüştür [97]. Silik nörolojik belirtiler, kortikal/subkortikal hacimdeki azalmadan da belli olan, bozulmuş kortikal-subkortikal bağlantı ve kortikal-kortikal internöronal bağlantıları yansıtmaktadır [249].

Normal çocuklarda dokuz yaşına kadar motor taşma olduğu ve yaklaşık on yaşından itibaren azaldığı ve bunun da o yaşa kadar miyelinli sinir sistemi liflerine sahip olmasıyla ilgili olduğu ortaya koyulmuştur [250, 251]. Taşma hareketleriyle ilgili teoriler, özellikle korpus kallozum (CC) dahil olmak üzere, beyaz cevher (WM) yollarındaki bozulmayla ilişkili bulunmuştur [252]. Daha büyük çocuklar üzerinde yapılan bir araştırma, WM yollarındaki difüzyonun yönlülüğünün çocukluktan ergenliğe kadar artmaya devam ettiğini göstermektedir [253].

Hirjak ve ark., sağlıklı yetişkinlerde farklı SNB alanlarının, kortikal somatomotor projeksiyonları olan serebellar alt yapıların aktivitesi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [254]. Difüzyon MRI analizi kullanılarak yine Hirjak ve ark.

(2017), sağlıklı yetişkinlerde korpus kallozum, beyin sapı ve serebellumdaki beyaz cevher mikro yapı varyasyonları ile SNB arasında önemli ilişkiler belirlemiştir [255].

Dinlenme durumu fMRI çalışması, motor koordinasyon faktörünün, sağlıklı kontrollerde sol SMA ve sol beyincik arasındaki fonksiyonel bağlantı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [256]. Nörogörüntüleme kanıtları, singulat kortekslerin eylem izleme, bilişsel kontrol, uzuvlar arası koordinasyon ve tepki engelleme için kritik olduğunu öne sürmüştür [257, 258].

Sağlıklı erişkinlerle yapılan bir çalışmada motor koordinasyon alt puanları ve toplam SNB puanları, ağırlıklı olarak üst, orta ve alt frontal girus, orta ve alt temporal girus, serebellum, prekuneus ve kuneus, presantral dahil olmak üzere sensorimotor bileşenleriyle; duysal entegrasyon alt puanları ile kortiko-bazal gangliyon-talamik bileşenle arasında da önemli bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bu bileşenin sadece prekuneus, singulat girus ve frontal lobu içeren kortikal alanları değil, aynı zamanda talamus, kaudat ve lentiform nükleus gibi subkortikal bölgeleri de kapsadığı gösterilmiştir [259].

Bazal ganglionlar, motor aktivitenin ayarlanmasında ve duysal bilgilerin işlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır [260, 261]. Talamus, kortikal ve subkortikal bölgeler arasında duysal bilginin aktarımı için önemli bir aktarma merkezidir [262]. Andreasen ve ark., KSTK bozulmasının şizofrenide motor işlev bozukluğu ve bilişsel eksiklikler gibi semptomlara yol açtığını varsaymaktadır [263]. Sağlıklı bireylerde ve klinik kohortlarda yapılan önceki MRG çalışmaları, SNB ile ilişkili beyin morfolojisi değişikliklerinin KTSK yapısal sürekliliğinin bozulmasını yansıtabileceğini bildirmiştir [264-266].

Zamanlanmış aktivitelerin yavaşlığı frontastriatal ağlar, serebellum ve bazal ganglion yapılarındaki işlevsel eksikliklerden kaynaklanabilmektedir [139]. Fonksiyonel bir nörogörüntüleme çalışması, DEHB olan hastalarda basit bir motor görevi gerçekleştirirken kontralateral primer motor korteksin daha az aktive olduğunu göstermiştir. Bu da transkallozal interhemisferik inhibisyonu harekete geçirmek için gerekli nöronal aktivitenin yetersizliğini temsil edebilmektedir [267]. DEHB olan hastalarda taşma prevalansının artmasından sorumlu olan motor ve

premotor devrelerdeki işlevsizlik, transkallozal inhibisyon için önemli olan korpus kallozum dahil olmak üzere beyaz cevher yollarındaki anormalliklere bağlı olabileceği gösterilmiştir [139, 164] .

DEHB'li çocuklarda alışılmış motor yanıt ve motor yanıt inhibisyonunun altında yatan nöral mekanizmalar, 8-13 yaşlarında DEHB'li 25 çocukta ve 25 tipik olarak gelişen çocukta bir yap/yapma görevi sırasında fMRI aktivasyonu karşılaştırılarak incelenmiştir. Yazarlar, DEHB'de pre-SMA'da fonksiyonel bir anormallik bulmuşlardır [268]. DEHB'li bireyler motor muayenede aşırı taşma hareketleri ve motor yanıt inhibisyonunda eksiklikler gösterdiği saptanmıştır [171, 269]. Bu bulgular motor ve premotor alanlarından kaynaklanan devrelerdeki anormalliklere işaret etmektedir [128]. DEHB'de motor tepki inhibisyonundaki eksiklikler (taşma hareketleri) SMA/premotor devrelerine bağlanabilir. Tedavi edilmemiş DEHB hastalarında istemsiz hareketlerin varlığı, motor/kaudal premotor devrelerin işlev bozukluğuna bağlı olabilir. Bu bölgeler WM bağlantıları tarafından iletilen bilgileri işlemektedirler. Özellikle CC'nin miyelinasyonu, sinir uyarılarının daha hızlı iletilmesine izin verir ve daha verimli interhemisferik iletişim sağlamaktadır [170].

DEHB'li çocukların anatomik görüntüleme çalışmaları, pre-SMA alanda, kontrol çocukları ile karşılaştırıldığında hacim azalması ve derin beyaz cevher (DWM) hacminde ve kalınlığında azalma bulmuşlardır [128, 129]. Pre-SMA'daki hacim azalmaları, tercihen beyaz cevher bileşenlerindeki azalmalara bağlı gibi görünmektedir, bu da DEHB grubunda öncelikle aksonal bir anormallik olduğunu düşündürmektedir [163].

DT-MRI çalışması, DEHB'li çocuk ve ergenlerde sağ SMA'da FA'nın azaldığını göstermektedir [217] ve bu alanda miyelinizasyonun azaldığına dair kanıtları desteklemektedir. SMA'nın motor eylemlerin planlanması, başlatılması ve yürütülmesindeki rolü göz önüne alındığında, DEHB'li çocuklarda daha düşük FA'nın bulunması ilgi çekicidir [270] .

DEHB olan hastalarda taşma hareketleri mevcuttur ve otomatik motor inhibisyonunda yer alan kortikal sistemlerin olgunlaşmamışlığını yansıtabilir [99]. DEHB'de motor yanıt inhibisyonundaki eksiklikler, motor/premotor devrelere

atfedilebilir [128]. Bu alanlarda hacim azalmaları beyaz cevher bileşenlerindeki azalmaya bağlı olabilir, DEHB hastalarında birincil olarak aksonal bir anormallik olduğunu düşündürür [163]. Motor taşmanın varlığı, DEHB'deki beyin anormalliklerinin gelişimsel bir kökene sahip olduğu hipotezini desteklemektedir. Oligodendroglial anormallikler bir DA sisteminin işlev bozukluğundan kaynaklanabilir [271]. Oligodendrosit gelişimi için önemli olan bu dopamin reseptörlerinin ekspresyonunun değişmesinden dopaminerjik DRD3, DRD2 ve DRD4 genlerinin genetik varyantları sorumlu olabilir. DEHB'li hastalarda metilfenidat tedavisini takiben SNB'de belirgin iyileşme veya tam düzelme tarif edilmiştir [141].

DEHB'li sağ elini kullanan çocuklarda motor taşmanın bölgesel aktivasyonla ilişkisini fMRI (parmak sıralama görevi esnasında) ile inceleyen bir çalışmada DEHB olan çocuklar, kontrollere kıyasla sağ el parmak sıralaması sırasında sol primer motor korteks, bilateral premotor korteks ve suplementor motor alanda (SMA) daha az aktivasyon ve daha fazla taşma göstermiştir. Azalan primer motor ve premotor aktivasyon, DEHB'li çocuklarda artan taşma hareketleriyle koreledir, ancak kontrollerde değildir. Bu bulgular, DEHB'li çocuklarda taşma hareketlerinin, görev yürütme için gereksiz homolog motor devrelerin aktif inhibisyonunda yer alan nöral devrelerin alımındaki azalmayı yansıtabileceğini düşündürmektedir [272].

Yine DEHB ve normal gelişen çocukları karşılaştıran fMRI çalışmasında parmak sıralama görevi sırasında DEHB'li grupta kontralateral primer korteks ve süperior parietal kortekste aktivasyonun daha az olduğu bulunmuştur. Kontrol denekleri arasında kontralateral motor kortekste daha az aktivasyon olması, DEHB'li çocukların bu basit motor görevi gerçekleştirmek için kontrol deneklerinden daha az birincil motor korteks kullandığını göstermektedir [267]. Sağ parietal korteks, her ikisi de uygun yeni dikkat odaklarının seçimini kolaylaştıran somatotopik imgeleme ve "dış konumlara uzamsal dikkat" için özellikle önemli görünmektedir [273]. Daha genel bir ifadeyle, posterior parietal korteks, görsel ve somatosensoriyel bilgiyi entegre etme işlevi görür ve ayrıca motor hareket temsillerinin geri alınmasında [274-276] ve kinetik stratejiler oluşturma ile ilişkilendirilmiştir [277]. Bu nedenle, verilerimiz kontrol grubunun kişisel alandaki hareketlerin haritalanması için önemli

olan arka parietal sistemleri daha iyi kullanabileceğini ve bu da parmak hareketlerinin doğru sırasının performansını kolaylaştırabileceğini göstermektedir.

1.4.3.Yürütücü işlevler ve Nörogörüntüleme

Yürütücü işlevlere ait ağda, özellikle planlama, çalışma belleği, sözel akıcılık, karmaşık problemleri çözme, bilişsel esneklik, hipotez oluşturma ile ilgili dorsolateral prefrontal korteks; duyguların ve duygusal durumların işlenmesinde ve düzenlenmesinde ve davranış kontrolünde yer alan orbitofrontal korteks; çatışmaların engellenmesi, tespiti ve çözümünde ve dikkat çabalarının, saldırganlığın ve motivasyonel durumların düzenlenmesinde yer alan medial frontal korteksten oluşan prefrontal korteksin önemi vurgulanmıştır [278-281].

Beyindeki frontal korteks ile karşılıklı devreler arasında, DEHB'de yer alan en önemli devre frontostriatal devrelerdir. Striatum, talamus ve prefrontal alanlar arasındaki karşılıklı bağlantıları içeren frontostriatal devre, bilişsel kontrol için kritik öneme sahiptir [282]. Fonksiyonel olarak, dorsal frontostriatal bağlantılar bilişsel kontrolle bağlantılıyken ventral striatum ve orbitofrontal korteks arasındaki döngüler ödül ve motivasyonla bağlantılı olarak bulunmuştur [101]. Fronto-serebellar devre ayrıca DEHB'de, özellikle zamanlamada ve zamansal beklentilerin oluşturulmasında rol oynamaktadır [234]. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları gerçekten de bilişsel kontrol görevleri sırasında dorsal frontostriatal aktivitede farklılıklar göstermiştir [238, 283]. DEHB'de prefrontal kontrol bölgelerindeki zayıflatılmış aktivite, daha düşük görev performansı hesaba katıldığında bile DEHB ile ilişkilendirilmiştir [178].

Yapılan görev temelli bir çalışmada DEHB'li ergen ve yetişkinlerde Stroop görevlerini yerine getirirken anterior singulat korteksin aktivasyonu azaldığı gösterilmiştir [284, 285]. Yine stroop görevinde inhibitör görevler sırasında prefrontal kortikal aktivitenin DEHB'li küçük çocuklarda arttığı, ancak DEHB'li ergenlerde azaldığı gösterilmiştir [178, 284]. DEHB'li çocuklarda Yap/Yapma görevlerini kullanan çalışmalar, çocukluk çağı DEHB'si olan ergenlerin ventral prefrontal bölgelerin daha fazla aktivasyonu, striatum ve anterior singulat korteksin daha az aktivasyon sergilediğini göstermişlerdir [178, 286]. Yapılan başka çalışmada görev esnasında DEHB'li çocukların bazal ganglionları, ventral prefrontal korteksi ve anterior singulat korteksi kontrol çocuklarından daha az aktive ettiği gösterilmiştir

[178]. DEHB'li çocuklarda yine bilişsel görev(yap/yapma) sırasında yapılan bir çalışmada bazal ganglionları tipik gelişenlere göre daha az aktive ettiği gösterilerek atipik frontostriatal fonksiyona sahip olabilecekleri vurgulanmıştır [286]. Bilişsel kontrolle ilgili yeteneğin gelişiminin, yetişkinlere göre normal gelişen çocuklardan oluşan bir örnekleme ventral frontostriatal devrenin olgunlaşmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [287].

Ayrıca, sağ inferior fronto-frontal, fronto-striatal ve fronto-parietal sinir ağları arasında, özellikle dur ve değiştir görevi (stroop) sırasında azalmış işlevsel bağlantı bulunmuştur [222]. Rubia ve ark. ödüllü bir sürekli performans görevi sırasında ilaç tedavisi görmemiş DEHB'li çocuklarda fronto-striato-parieto-serebellar aktivasyonun azaldığını ve metilfenidat tedavisi ile düzeldiği bulunmuştur [208, 209]. Schneider ve meslektaşları (2010), DEHB'li yetişkinlerde fronto-striatal ve parietal dikkat sistemlerinde, yap/yapma görevinin yapma görevi esnasında kontrollere kıyasla hipoaktivasyon ve DEHB semptom şiddetiyle frontostriatal ve parietal disfonksiyon düzeyi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır [210].

Nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular, bilişsel işlevlerdeki bozulmanın frontostriatal bölgedeki hacim azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir [288, 289]. DEHB'li çocukların ve yetişkinlerin bu bölgeleri bilişsel kontrol gerektiren görevler sırasında kontrollerden daha az aktive edebileceğini öne sürmüştür [284, 286].

1.4.4.QEEG ve EEG çalışmaları

Önceki çalışmalarda DEHB'de EEG frekans bantlarının farklı katkıları bildirilmesine rağmen EEG bant güçlerinin DEHB'deki rolü hakkında bir fikir birliği yok gibi görünmektedir. Özellikle, δ , θ ve β 'nın üç frekans bandının konsantrasyon ve gevşeme ile yoğun bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. δ bandı derin uyku, interiktal durumlar ve ani dikkat kayıpları ile ilişkilendirilmiştir. θ bandının derin gevşeme, baş dönmesi, odaklanma, denge ve stabilite ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. α bandı, uyanık ve gevşemiş, sakin zihin durumlarını ve zihinsel hesaplamalar gibi üst düzey düşünmeyi yansıtmaktadır. β bandının bilinç ve uyanıklık, aktif konsantrasyon, motor aktivite ile meşgul ve endişeli zihinsel durumlarda baskın olduğu bildirilmiştir. Diğer EEG frekans bantlarından farklı

olarak DEHB'de β bandının önemine ağırlık verilen bir çalışmada DEHB ve kontrol gruplarında etkin bağlanabilirliğin grafik özellikleri arasında en yüksek ayırım β frekans bandında görülmektedir [290].

DEHB grubunun alfa ve beta bantlarında kontrollerin aksine EEG gücünün arttığını bildirmiştir [291]. DEHB'li çocukların dinlenme durumundaki EEG veri setlerinde daha büyük bir alfa gücü gözlemlenmiştir [292]. Başka bir çalışmada da DEHB grubunda EEG temporal lob boyunca beta bant gücünde önemli bir artış gözlemlenmiştir [293]. DEHB'li çocuklar üzerinde yapılan EEG çalışmaların çoğu, kontrol grubuna göre alfa ve beta gibi hızlı frekans bant güçlerinin azaldığını, delta ve teta gibi yavaş frekans bant güçlerinin arttığını bildirmiştir [294-297]. Yine bir çalışmada DEHB grubunun EEG teta bandında, EEG beta bant gücünde gözlenenenden daha fazla (yani, kontrollere kıyasla DEHB grubunda teta/beta oranında artış) önemli bir artış bildirilmiştir [298]. Ek olarak, bir makine öğrenimi çalışması, EEG kayıtlarında DEHB durumunun en iyi predikte edicinin merkez parietal bölgelerde artmış delta, teta ve düşük alfa; frontal düşük-beta ve parietal orta beta güç ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür [299].

Artan frontal teta, DEHB'li çocuk ve ergenlerde kortikal hipo-uyarılmanın bir işareti olarak yorumlanmakta ve gecikmiş bir kortikal olgunlaşma sürecini temsil edebilmektedir [300]. Teta/Beta Oranının (TBR) EEG ölçümü, DEHB'si olabilecek hastalar için tanı aracı olarak kabul edilmiş hatta ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), DEHB tanısı için TBR'nin kullanılmasını onaylamıştır [301]. Bununla birlikte, son yıllarda hem çocuklar hem de yetişkinlerle yapılan en az 5 çalışmada yüksek TBR tekrarlanmamıştır [302-307]. Daha sonra regresyon analizleri de kullanılarak yapılan çalışmalarda DEHB'yi öngörmede %49.2 ve %54.8 gibi oranında tanısal doğruluk oranları olduğu bulunmuştur [305, 306]. Ayrıca, bugüne kadarki en büyük TBR çalışmasında, DEHB'li 562 çocuk, ergen ve yetişkin ile DEHB'si olmayan 309 kontrolün karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ve TBR'nin DEHB'nin güvenilir bir belirteci olmayabileceğini öne sürmüşlerdir [307].

Uzamsal olarak farklı beyin bölgelerini birleştirme sorunları, nörogelişimsel hastalıkları anlamada nörobilimin yeni paradigmasıdır [308]. Son yirmi yılda, nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler, insan beyninin yapısal ve

işlevsel ağ sistemlerini ortaya çıkarmış ve tüm bu ağ sistemleri "bağlantı" terimi altında kavramsallaştırılmıştır [309]. Üç farklı bağlantı türü tanımlanmıştır: nöron toplulukları ve bunları birbirine bağlayan aksonal yapılar tarafından oluşturulan anatomik bağlantı, uzamsal olarak farklı beyin bölgelerinin zamansal senkronizasyonu ile oluşturulan fonksiyonel bağlantı (FC), nöral etkileşimin yönünü veya nedenselliğini ortaya çıkararak belirlenen etkin bağlantı [309, 310].

FC, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme veya nicel elektroensefalogram (qEEG) ile incelenebilmektedir [214, 311]. DEHB olan çocuklarda fMRI ile yürütülen FC çalışmaları fonksiyonel bağlantısızlık hakkında önemli bilgiler sağlasa da, fMRI'nin beyin nöral aktivitesini dolaylı olarak ölçmesi önemli bir sınırlamadır çünkü kan oksijen seviyesi (BOLD) sinyalindeki dalgalanmalarla ilişkili manyetik değişiklikleri ölçmeye dayanmaktadır [312]. Hemodinamik yanıtı dayalı ölçüm, zamansal çözünürlüğü birkaç saniye azaltmaktadır [313]. Sonuç olarak, FC'de daha yüksek frekanslarda meydana gelen geçici değişiklikler yakalanamamakta ve bu da araştırma sonuçlarını sınırlandırmaktadır [314].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve difüzyon tensör görüntüleme (DTI), beynin yapısal bağlantısını nispeten yüksek bir uzaysal çözünürlükle ortaya çıkarmak için iyi kabul edilen tekniklerdir [315-317]. fMRI'den farklı olarak, qEEG, uzaysal çözünürlüğü daha düşük olmasına rağmen FC'deki sorunları araştırmak için üstün zamansal çözünürlük sağlar [314]. EEG yapısal bağlantıları doğrudan ortaya çıkaramazken, işlevsel ve etkili bağlantıyı tahmin etmek için uygulanmaktadır. Fonksiyonel bağlanabilirlik, genellikle korelasyon, tutarlılık ve çizge teorisi ile ölçülmektedir [318-322]. Etkili bağlantı açısından, EEG ve manyetoensefalografi (MEG) gibi görüntüleme tekniklerini birbirine bağlı beyin bölgelerinin matematiksel modelleriyle birleştirerek bir sinir bölgesinin diğerleri üzerindeki nedensel etkisini göstermektedir [323, 324] .

Dinlenme durumu fMRI verilerine dayanan son çalışmalar, DEHB hastalarının beyin ağlarında fonksiyonel bağlantının anormal olduğunu göstermektedir [226, 325]. Örneğin, DEHB grubu fronto-striatal, fronto-parietal ve fronto-serebellar alt ağlarda sağlıklı kontrol grubuna göre azalan işlevsel bağlantı

göstermektedir [222]. Ayrıca, dinlenme durumu işlevsel bağlantı çalışmaları, DEHB grup beyin işlev bozukluğunun frontoparietal ağ, dikkat ağı, motor ağ ve varsayılan ağ gibi büyük ölçekli beyin alt ağlarını içerdiğini göstermektedir [226]. Alt ağlar üzerine yapılan dinlenme durumu çalışmaları, bilişsel görev sırasında bazı beyin bölgelerinin devre dışı bırakıldığı ve herhangi bir görev yapılmadığında yeniden etkinleştirildiği zaman keşfedilen DMN üzerine de odaklanmıştır [326-328]. Birkaç dinlenme durumu fonksiyonel bağlantı çalışması, DEHB'nin bir DMN bozukluğu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir [329]. DEHB olan çocuklar açısından DMN ile ilgili çalışmalarda ulaşılan en tutarlı bulgu, herhangi bir bilişsel görev sırasında DMN deaktivasyonunun yetersiz olması ve DMN'nin dinlenme durumunda aşırı aktivasyonudur [223, 328, 330, 331]. Bu nedenle, DEHB nöropsikolojik mekanizmasını anlamak için yerel beyin ağ topolojisi özellikleri ile beyin fonksiyonu arasındaki ilişkiyi karakterize etmek daha önemlidir. DEHB de bölgesel ve bağlantısal değişikliklerin temel olarak varsayılan mod, dikkat, sensorimotor ve subkortikal sistemlerde yer aldığı bulunmuştur [231, 332-334]. DMN içindeki fonksiyonel bağlantılarda ve frontoparietal ağ ve ventral dikkat ağı ile DMN ara bağlantılarında spesifik olgunlaşma gecikmesi tespit edilmiştir [335].

Nörogelişimsel bozukluklarda hem işlevsel hem de yapısal bağlantıyı araştıran önceki çalışmalar, öncelikle bölgeler arasındaki ve farklı alt ağlar arasındaki işlevsel ve yapısal bağlantıların sağlıklı bireylerden daha güçlü veya daha zayıf olarak nitelendirildiği bir hiper/hipobağlantı çerçevesindeki işlev bozukluğunu incelemiştir [336]. Bununla birlikte, hiper/hipobağlantı çerçevesi, popülasyonları farklılaştıran beyin bağlantısının önemli bir özelliği olduğu gösterilen genel ağ topolojisini hesaba katmaz [337, 338]. İşlevsel ve yapısal bağlantı modellerini anlamak için daha yeni bir kavramsal çerçeve olarak ağ entegrasyonu ve ağ ayrımının önemini vurgulamaktadır [339-341]. Ağ ayrımı, alt ağlar arasında zayıf etkileşimle birlikte güçlü alt ağ içi bağlantı olarak kavramsallaştırılabilirken, ağ entegrasyonu farklı alt ağlar arasında daha fazla etkileşimi içermektedir. Bağlantı modellerinin bu karakterizasyonu, bireysel fonksiyonel ve yapısal bağlantıların gücü veya zayıflığına daha az odaklanır ve bunun yerine ilgili alt ağların genel beyin ağı içinde nasıl gömülü olduğuna odaklanmaktadır [336].

Beyin ağı organizasyonunu anlamak, nöropsikiyatrik hastalıklarda tanı ve tedaviyi kolaylaştırabilmektedir. Beyin ağı, bilginin sürekli olarak işlendiği ve uzamsal olarak dağılmış ancak işlevsel olarak bağlantılı alt ağlar veya bireysel beyin bölgeleri arasında taşındığı karmaşık bir dinamik ağıdır [342]. İletişim yollarını karakterize etmek için çeşitli tahsis edilmiş bölgeleri ve bağlantıları gösteren bağlantılı bir düğüm sistemidir. Beynin, çeşitli bilişsel işlevlere ayrılmış birden çok bölgeden oluşan karmaşık bir ağ olduğu yaygın olarak bilinmektedir. Ayrıca, literatürden elde edilen kanıtlar, bilişsel işlevlerin büyük ölçekli ağlarda dağıtılmış beyin alanlarının dinamik etkileşimlerinden ortaya çıkması gerektiğini desteklemektedir. Bu nedenle, bilişsel müdahalelerinin arkasındaki sinirsel mekanizmayı anlamak için beyin ağındaki değişiklikleri incelemek de önemli olacaktır [343]. Bağlantı ölçümleri, farklı beyin bölgeleri çiftlerinin işlevsel olarak nasıl bağlandığı hakkında bilgi sağlar. Ağ analizi, ağların organizasyonunu gösterir; bunlar sadece bu ağların nicel karakterizasyonuna izin veren düğümler ve kenarlar topluluğudur. EEG araştırmasına dayalı olarak, düğümler, belirli bir beyin bölgesinde elektrotlar veya sensörler olarak temsil edilebilir. Kenarlar, düğümler arasındaki bağlantı olarak temsil edilir ve işlevsel bir bağlantı değeri olarak belirtilir [344].

Çizge Teorisinde beynin karmaşık bir ağ olduğu varsayılmakta ve hem yapısal hem de fonksiyonel beyin ağı ölçümleri, nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik araştırma çalışmaları yoluyla hesaplanabilmektedir. Araştırmacılar, çeşitli nöropsikiyatrik ve bilişsel bozukluklarda EEG tabanlı beyin bağlantılarını açıklamak için Çizge Teori parametrelerinden olan global bağlantısallık indislerini kullanmaya başlamışlardır [345, 346]. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, çizge teorik analizinin, fMRI analizi yoluyla çeşitli nöropsikiyatrik ve bilişsel bozukluklarda fonksiyonel/yapısal beyin bağlantı anormalliklerini ölçmek için güvenilir bir yaklaşım olarak kabul edilebileceğini göstermiştir [347]. Çizge teorisinde sıkça kullanılan çalışmamızda da kullandığımız global bağlantısallık indislerinin yansıttığı karmaşık ağ özellikleri şunlardır:

Ayrışma (segregasyon): Bu özellik, bir karmaşık ağın kümeleri veya modülleri olduğu varsayılan ve fonksiyonel olarak birbirine bağlı çalışan bölgelerin varlığını ölçer. Bu özelliği sayısal olarak gösteren indisler; kümelenme katsayıları

(clustering coefficients, CC) ve geçişlilik (transitivity, T) indisleridir. Bu indisler; düğümlerin (EEG elektrot lokasyonları), aynı zamanda farklı katmanlarda birbirine komşu olan düğümler boyunca yerel üçgenler (iki elektrot arası bağıllığı simgeleyen kenarlar) oluşturma eğilimini tanımlamaktadır. Daha yüksek CC, bireysel düğümler etrafında kümelenmiş bağlantının yaygınlığına bağlı olarak kortikal alt bölgelerdeki bilgi akışının artan verimliliğini; T ise bir bölgenin komşularına bağlanabilirliğini göstermektedir.

Verimlilik/Entegrasyon (GE): Küresel Verimlilik (GE), bir grafiğin bağlantısı kesilmiş düğümlerin sayısına bağlıdır. GE fonksiyonel entegrasyon ölçüsüdür. Küresel verimlilik, bilginin ağı tamamı boyunca ne kadar etkili bir şekilde entegre edildiğinin bir göstergesidir. Ortaya çıkan GE, öncelikle kısa yollardan etkilenir. Böylece, bilgi akışının olmaması nedeniyle bağlantısının kesilmesi durumunda GE sıfır olacaktır. Düşük GE, kortikal bölgeler arasındaki daha zayıf bağlantıları ifade eder. Yerel Verimlilik (LE), belirli bir ağ düğümünün yakın komşuları arasında bilginin ne kadar etkili bir şekilde entegre edildiğini; bilgi akışının ortalama verimliliğini gösteren başka bir ağ verimliliği ölçüsüdür.

Modülerlik (Q): ağı, alt ağlar olarak nispeten bağımsız modüllere ayrılma eğiliminin derecesi anlamına gelir. Modülerlik, bir ağı işlevsel alt uzmanlaşmayı destekleme kapasitesini yansıtır. Centrality: modüler çalışmanın tersi, bir bölgeye uyaran girdiğinde başka bir bölgenin çalışmasını bozmaması anlamına gelir. Modülerlik, ağlar arasında seyrek bağlantılarla farklı ağlara ağı ayrılmasının bir ölçüsüdür [348].

2013 yılında erişkin popülasyonda 24 DEHB ve 24 sağlıklı birey ile dinlenme durumundaki fMRI kullanılarak yapılan bir çalışmada DEHB grubunun sağlıklılara kıyasla daha düşük küresel verimliliğe, daha yüksek yerel verimliliğe, daha yüksek modülerliğe, daha yüksek kümeleme katsayısına sahip olduğu ve DEHB'li grupta azalan beyin ağı entegrasyonu ve artan beyin ağı ayrışmasının olduğu bulunmuştur. Araştırmada DEHB grubunun beyin ağlarının, global ve lokal beyin fonksiyonel ağlarında DEHB olmayanlara kıyasla yeniden düzenlendiği sonucuna varılmıştır. DEHB'deki bilişsel işlev bozukluğunun muhtemelen bozulmuş küresel ve yerel beyin ağı topolojik özelliklerine bağlı olabileceği vurgulanmıştır [349].

On üçer kişinin katıldığı DEHB ve kontrol grubu ile yapılan bir diğer yürütücü işlev sırasında çekilen EEG çalışmasında ise DEHB grubunda artan yerel kümelenme ve azalan küresel dikkat ağ paterni olduğu bulunmuştur. Bu durumun da DEHB’de işlevsiz ayrışma ve entegrasyon hipotezi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. DEHB’de uzun mesafeli ağ iletişimiyle ilgili sorunlar olduğu için, yerel kısa bağlantıların artmasına yönelik bir tolere edici mekanizma gelişmiş olabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca bu çalışmada reaksiyon süresinin DEHB için kümelenme katsayısı ile önemli ölçüde pozitif ilişkili olduğunu, ancak kontroller için olmadığını bulunmuştur. Artan yerel özellikler, bozukluğun beyin ağları üzerindeki etkisini engelleyen bir telafi edici mekanizmayı yansıtıyor olabilir; DEHB’de tüm beyin işlevi entegrasyon yeteneğinin azaldığı ve beynin farklı bölümleri arasındaki bilgi aktarımının normallerden daha yavaş olduğu anlamına geldiği şeklinde yorumlanmıştır [350].

DEHB’li 12 çocuk ve tipik gelişen 12 çocukla yapılan bir EEG çalışmasında sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında, DEHB’li çocukların sol beyin ağlarının önemli ölçüde daha yüksek kümelenme katsayısına sahip olduğunu bularak bunun sol yarımkürede daha yüksek yerel ve küresel bilgi işlemeyi yansıttığını ifade etmişlerdir [351].

DEHB tanısı olan çocuklarda yapılan başka bir EEG çalışmasında, tedaviye yanıt vermeyenlerle karşılaştırıldığında, iyi yanıt veren DEHB hastalarının daha düşük global beyin ağı sergilediğini ve bunun da etkili neurofeedback tedavilerinden sonra iyileştiği (küresel ağ verimliliğini artırdığını) bildirilmiştir [352].

DEHB tanılı 18 erkek çocukta 1 ay boyunca metilfenidat kullanımı sonrasında gözler açık şekilde çekilen qEEG sonucunda genel sonuçlar, artan ayrışma ve dayanıklılık açısından pediatrik birleşik görünüm DEHB’de uzun süreli ilaç tedavisi ile küresel beyin bağlantısının artırılabilirliğini ortaya koymaktadır. Bu, uzun süreli ilaçların, kontrollere kıyasla daha az bağlantı ile karakterize edilen DEHB’de fonksiyonel beyin bağlantısını normalleştirebildiğini gösteren ilk çalışmadır. Tedavi sonrası, kümelenme katsayısının arttığı gözlenmiştir. Ayrıca OROS-MPH ile tedavi entegrasyon (GE) ve modülerlikte (Q) azalmaya neden olmuştur [348].

2020 yılında 102 DEHB ve 143 kontrol grubunu içeren 8-17 yaş grubunun kamuya açık fMRI verilerini çizge teori ile inceleyen çalışmada; global bağlantının DEHB'li grupta daha düşük, kümelenme katsayısının tipik gelişen çocuklara göre daha düşük olduğu ve tanı puanı negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, DEHB'nin gelişimsel gecikmeden kaynaklanan nörogelişimsel bir bozukluk olduğunu ve tipik olarak gelişen çocuklara kıyasla çocukluk ve erken yetişkinlik döneminde azalmış entegrasyon ve artan rastgelelik paterni göstereceği sonucuna varmışlardır [353].

DEHB'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında dinlenme anında fMRI çekilerek DMN'nin farklı hiyerarşik alt ağlarında hem ayrışma hem de entegrasyonun topolojik ölçümlerini araştırdığı bir çalışmada DEHB'de DMN'nin hiyerarşik fonksiyonel entegrasyonunun ve ayrılmasının sırasıyla azaldığını ve arttığını ayrıca DEHB grubunda DMN'de kümelenme katsayısının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Daha yüksek bir kümeleme katsayısı, bir alt ağda birden fazla topluluk olduğunu; DEHB hastalarında işlevsel ayırma yeteneğinin arttığı anlamına gelmektedir. DEHB hastalarında beyin ağ durumlarının uyarlanabilir yeniden düzenleme yeteneğinin azaldığı ifade edilerek, bunun da DEHB'deki DMN alt ağları arasında buna karşılık gelen normal bilişsel işlevi desteklemek için daha az uyarlanabilir düzenleme olduğunu göstermiştir. Hiyerarşik işlevsel ayırım ve entegrasyondaki değişim işlevsiz beyin bilişsel işlevlerini destekleyen kanıtlar sağlarken, DEHB'de bulunan yerel beyin etkinliğindeki artışları ve genel etkinlikteki azalmaları da açıklayabilmektedir [354].

2019 yılında çocuk grupla yapılan 50 DEHB ve 57 sağlıklı kontrolün dahil edildiği makine öğrenme yöntemi çalışmasında DEHB'li grupta verimlilik, geçişlilik, kümelenme katsayısı yüksek, kontrol grubunda modülerite yüksek ve tüm bu değişkenler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca, işlevsel ayırımların ve entegrasyonun değişmesi, DEHB'de bulunan yerel beyin etkinliğindeki artışları ve genel etkinlikteki azalmaları da açıklayabileceği söylenmiştir [355] .

DEHB'li 19 çocuktan ve 20 sağlıklı kontrolden istirahat halinde çekilen fMRI çalışması DEHB olan erkek çocukların, prefrontal ve temporal bölgelerde nodal etkinlik değişiklikleriyle birlikte beyin işlevsel ağlarında yerel etkinliği

artırdığını global etkinliğin ise azaldığı göstermiştir. Bu değişikliklerin, DEHB’de beyin ağ topolojik organizasyonunda telafi edici mekanizmayı veya gelişimsel bir gecikmeyi yansıtabileceği ifade edilmiştir [356].

DEHB’li 30 erkek çocukta ve 30 sağlıklı kontrolde tüm beyin beyaz cevher yapısal bağlantısını incelemek için difüzyon manyetik rezonans görüntüleme çalışmasında kontrollere göre, DEHB’li hastalar, sol parietal, frontal ve oksipital kortekslerde global etkinlikte azalma göstermişlerdir. Ağların küresel etkinlik ölçütlerinin genellikle entegre bilgi işleme ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında, DEHB hastalarında azalmış küresel etkinliğin gecikmiş bir yapısal olgunlaşmayı yansıtabileceği vurgulanmıştır [357].

Gelişimsel olarak beyin ağları, birincil bölgelerden yüksek dereceli bilişsel bölgelere doğru hareket ettikçe hem artan ayrışma hem de entegrasyon ile işlevsel ağlar yeniden düzenlenmektedir. Bu bulgu, yapısal bağlantı ağlarının işlevsel olanlardan daha erken olgunlaşabileceğini göstermektedir [358]. DEHB’li çocuklarda yapılan çalışmalar hem işlevsel hem de yapısal beyin ağlarında, daha yüksek yerel kümelenme ve daha düşük global etkinlik ile karakterize edilen anormal bağlantı özelliklerinin olduğunu ortaya koymuştur [356, 357].

Çalışma belleği performansı, bilişsel yetenek ve nörolojik durum için sinirsel bağlantı özelliklerini ölçmek için şizofreni hastalarında çalışma belleği testleri (stroop dahil) esnasında EEG çekilerek yapılan çalışmada şizofreni tanılı bireylerde istirahat ve performans sırasında kümelenme katsayısının daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgu şizofrenide sinir ağlarındaki düzensizliği göstererek bilişsel işlev bozukluğunun altında yatan mekanizmayı açıklayabileceği şeklinde yorumlanmıştır [359].

DEHB olan 52 ilaç kullanmamış çocukta ve 77 tipik gelişen kontrolde (3-7 yaş) EEG bilgi transferinin etkinliğini ölçen artan alfa bandındaki global verimlilik, artan dikkatsizlik semptom şiddeti ile ilişkilendirilmiş iki grup arasında modülerlik açısından fark bulunamamıştır [360]. Alfa bandındaki aktivite, daha önce DEHB’li bireylerde bozulan işlevler olan yanıt inhibisyonu kontrol ve bilgi işleme ile ilişkilendirilmiştir [361]. Atipik popülasyonlarda artan küresel verimliliğin aşırı aktif fonksiyonel entegrasyonu yansıttığı ve beyindeki bilgi transferini bozarak karmaşık

bilişsel işlevleri engelleyebileceği söylenmiştir [362, 363]. Özetle, DEHB grubunun, bilişsel ve davranışsal işlevsellik için yardımcı olamayacak kadar yüksek ve aslında zararlı olan küresel verimlilik düzeylerine sahip oldukları düşünülmektedir. Modülerlikte fark bulunamamasının sebebi ise araştırma grubunun küçük (3-7 yaş) yaş grubuna sahip olması ve modülerliğin DEHB'li çocuklarda erken çocuklukta tipik modülerlik seviyeleri ile başlaması, ancak daha sonra gelişimde modülerliğin artırmış olabileceği şeklinde açıklanmıştır [360].

Normal popülasyonda yapılan 882 katılımcıdan (8–22 yaş arası) oluşan bir çalışmada, yapısal ağ modüllerinin yaşla birlikte daha fazla ayrıldığını, modüller arasında daha zayıf bağlantılar ve modüller içinde daha güçlü bağlantılar olduğu gösterilmiştir. Gelişen modüler topoloji, küresel ağ verimliliğini kolaylaştırdığı ve hem modüller içinde hem de modüller arasında mevcut olan bağlantıların yaşa bağlı olarak güçlendirilmesiyle yönlendirildiği düşünülmüştür. Kritik olarak, hem modüler ayırma hem de ağ verimliliği, gelişmiş yürütücü işlev performansı ile ilişkili bulunmuş ve ilerleyen yaşla birlikte yürütücü işleyişin iyileştirilmesine aracılık ettiği ifade edilmiştir [364] .

Wang ve ark., DEHB'li bireylerde artan yerel etkinliği, azalan küresel etkinliğin neden olduğu bozulmaya yanıt olarak yorumlamıştır [356]. Daha büyük çocuklar, ergenler ve DEHB'li yetişkinlerle yapılan önceki araştırmalarda artan ayrışma ve azalmış entegrasyona ilişkin genel bulguların, kontrollere kıyasla DEHB'li bireylerde nörogelişimin gecikmiş olgunlaşma yörüngesinin kanıtı olduğu öne sürülmüştür [336, 349, 365].

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1.Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışma vaka-kontrollü kesitsel bir çalışmadır. Bu çalışmada DEHB olan çocukların kontrol grubuna kıyasla semptom şiddeti, nörolojik silik belirtiler, yürütücü işlevler ve dinlenme anındaki QEEG parametrelerinin (global bağlantısallık indisleri) ilişkisini incelemek amaçlanmıştır. Bu çalışmadaki hedefler:

- 1) DEHB tanısı olan çocukları kontrol grubu ile nörolojik silik belirtiler açısından karşılaştırabilmek
- 2) DEHB tanısı olan çocukların kontrol grubuna kıyasla nöropsikolojik testlerle (Stroop, Çizgi yönü belirleme testi (ÇYBT)) bilişsel işlevlerdeki performansını belirlemek
- 3) DEHB tanısı olan çocuklarda dinlenme anındaki global bağlantısallık indislerinin kontrol grubuna göre değişip değişmediğini belirlemek
- 4) DEHB tanılı çocuklar ve kontrol grubu arasında semptom şiddeti, QEEG global bağlantısallık indisleri, nörolojik silik belirtiler ve bilişsel işlevlerdeki bozulma düzeyleri arasında ilişkinin olup olmadığını gösterebilmektir.

2.2.Çalışma Örnekleme, Evreni ve Süresi

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyofizik Anabilim Dalı iş birliği ile gerçekleştirilmiştir. Vaka ve kontrol grupları çocukların ebeveynlerine bilgilendirme yapılarak onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma örnekleme için Şubat 2022–Temmuz 2022 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na başvuran psikiyatrik görüşme ile DSM-5'e göre DEHB tanısı alan dahil olma ölçütlerini karşılayan 41 vaka ve psikiyatrik danışmanlık almak amaçlı başvuran, herhangi bir psikiyatrik ya da diğer tıbbi hastalık tanısı almayan, 6-12 yaş aralığında, sağlıklı gönüllülerden gönüllülük esasına göre 42 sağlıklı kontrol seçildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların tıbbi öyküsü alınarak dahil olma kriterlerini karşılayıp karşılamadığı değerlendirildi. Vaka ve kontrol grubuna klinisyen tarafından Sosyodemografik Veri Soru Formu ve Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli –DSM-5 Kasım 2016-(ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T), stroop testi, çizgi yönü belirleme testi uygulanarak nörolojik silik belirtileri muayene formu uygulanmış, ebeveynler tarafından Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği doldurulmuştur.

2.2.1 Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 6-12 yaş arasında olmak
- Klinik olarak zekânın normal bilişsel gelişim ile uyumlu olması
- Tanı almış tıbbi bir hastalığının olmaması
- DEHB ya da herhangi bir psikiyatrik tanı nedeniyle son 6 ayda ilaç tedavisi kullanmamış olmak
- Son 1 yıl içinde şiddetli kafa travması öyküsünün olmaması
- DEHB'ye komorbid KOKGB ve DB harici diğer psikiyatrik tanısı olmayan çocuklar

Hasta Grubu İçin Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Testleri anlamada sorunlara yol açabilecek mental retardasyon, öğrenme güçlüğü gibi tanıların olması
- DSM 5 tanı kriterlerine göre DEHB'ye komorbid KOKGB ve DB hariç tanı alması
- Kronik diğer tıbbi hastalığın olması
- Yürütücü işlevleri etkileyecek herhangi bir ilaç kullanımının olması
- Son 1 yıl içerisinde şiddetli kafa travması öyküsü olması
- Son 6 ay içerisinde DEHB ya da başka psikiyatrik tanı nedeniyle ilaç kullanmış olmak

2.2.2 Kontrol Grubu için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 6-12 yaş arasında olmak

- Klinik olarak zekânın normal bilişsel gelişim ile uyumlu olması
- Araştırmaya katılmaya çocuk ve ebeveynlerinin gönüllü olması
- DSM 5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik tanı almamak
- Son 1 yıl içerisinde şiddetli kafa travması öyküsünün olmaması
- Kronik diğer tıbbi hastalık tanısının olmaması

Kontrol Grubu için Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- DSM 5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik tanı almış olmak
- Son 1 yıl içerisinde şiddetli kafa travması geçirmiş olmak
- Kronik diğer tıbbi hastalığın olması
- Bilişsel gelişimin yaşlarıyla uyumlu olmaması
- Bilişsel işlevleri etkileyecek herhangi bir ilaç kullanımının olması

2.3. Veri Toplama Araçları

DEHB tanısı alan ve komorbid psikiyatrik tanı almayan çocuklar ve ebeveynleriyle görüşülerek sosyodemografik bilgiler için sosyodemografik veri formu ve ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T, Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği doldurulmuştur. Yürütücü işlevler için stroop ve ÇYBT çocuklara uygulanmış, dinlenme esnasında gözler kapalı şekilde QEEG çekilerek sonrasında silik nörolojik belirtiler için PANESS uygulanmıştır.

2.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmaya dahil edilen çocuğun yaş, eğitim durumu, kardeş sayısı, ebeveynlerin yaşı, ebeveyn eğitim durumu, anne- baba meslekleri, sosyoekonomik düzey, ailede herhangi psikiyatrik ya da diğer tıbbi tanılarının olup olmadığı sorularak klinisyen tarafından hazırlanan formlar yine klinisyen tarafından doldurulmuştur.

2.3.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016 –Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)

Geçmiş ya da mevcut var olan psikopatolojileri saptamak için DSM 5 tanı ölçütlerine göre revize edilmiş yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesidir. DSM-III ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre 1997 yılında geliştirilmiş, DSM-5' e göre 2016 yılında güncellenmiştir. İlk bölümde yapılandırılmamış görüşme ile çocuk ve ailesi hakkında sosyodemografik veriler ve işlevsellikle ilgili bilgiler elde edilir, ikinci bölümde mevcut ve önceki hastalık belirtileri değerlendirilir, üçüncü bölümde DSM 5'e göre tanıları doğrulamak için değerlendirme ve gözlem sonuçları ile birlikte puanlanarak sonuç elde edilir. DSM-5 ile yapılan değişikliklerle sosyal anksiyete bozukluğu/seçici konuşmazlık, yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu, tıknırcasına yeme bozukluğu ve otizm spektrumu bozuklukları da taranabilen tanılar arasında yer almaktadır [366]. 2018 yılında Ünal ve ark. DSM 5'e göre revize edilmiş halinin Türkçe geçerlik ve güvenilirliğini yapmışlardır [367].

2.3.3 Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (T-DSM-IV-Ö)

Turgay tarafından geliştirilen yıkıcı davranış bozukluklarını tarayan bu ölçek Ercan ve ark. tarafından Türkçe'ye çevrilerek uyarlanmıştır [368]. DSM-IV tanı ölçütlerini temel alarak ve hiperaktivite/dürtüsellik (9 madde), dikkat eksikliği (9 madde), karşıt olma/karşıt gelme (8 madde) ve davranım bozukluğu (15 madde) toplam 41 soru ile değerlendirilir. Semptomların şiddeti her bir madde dörtlü Likert tipi (0 = yok, 1 = biraz, 2 = oldukça fazla ve 3 = çok fazla) puanlama ile ölçülmektedir. Çalışmamızda çocukların ebeveynleri tarafından doldurulmuştur.

2.3.4. Stroop Testi TBAG formu

Stroop tarafından seçici dikkat ve bilişsel esnekliği ölçmek için 1935 yılında geliştirilen ölçeğin 1999 yılında Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması yapılmıştır [369, 370]. Daha çok frontal bölge aktivasyonu ile ilgili dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini değerlendiren, ayrıca yanıt inhibisyonu, bozucu etkiye direnç ve bilgi işleme hızını değerlendiren bir testtir. Stroop testinin temel prensibi kelime okuma ve renk isimlendirme arasında bozucu etki oluşturmaktır. Bir renk kelimesinin yazımında kullanılan renkle kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda rengi söyleme süresinin renk ve okunan kelimenin aynı olduğu duruma göre artması Stroop Bozucu Etkisi (Stroop interference effect) ile ilişkilidir. Stroop testi ile

bozucu etki yanında dikkat süreçleri de değerlendirilebilmektedir [371]. Bu çalışmada orijinal Stroop testi ile Victoria formunun birleştirilmesinden oluşan Bilnot-Çocuk bataryasında yer alan Stroop Testi TBAG (Tübitak “Temel Bilimler Araştırma Grubu”) formu kullanılmıştır [372]. Stroop TBAG formu Kılıç ve ark. tarafından 6-11 yaş arası Türk çocukları için standardize edilmiştir [373]. Stroop Testi TBAG Formu 14.0 cm x 21.5 cm boyutlarındaki üzerinde 4'er maddeden oluşan 6 satırın yer aldığı dört kart ve beş bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde siyah olarak basılmış renk isimleri (mavi, kırmızı, sarı, yeşil) okunur, 2. bölümde farklı renkte basılmış renk isimleri okunur, 3. bölümde renkli basılmış daire renkleri söylenir, 4. bölümde renkli basılmış nötr kelimelerin renklerinin söylenmesi ve 5. bölümde farklı renklerde basılmış renk isimlerinin bulunduğu ikinci karttaki kelimelerin renklerinin söylenmesi istenmektedir. Bozucu etkinin ortaya çıktığı ve en önemli bölüm 5. bölümdür. Test sonucunda her bir bölüm için dikkatsizlikle ilgili hatalar, dürtüsellliği gösteren düzeltme sayıları, reaksiyon zamanını ve bilgi işleme hızını veren tepki süreleri elde edilir. Stroop Testi TBAG Formunun dikkat için altın standart niteliğinde olduğu belirtilmiştir [371].

2.3.5. Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT)

Benton, Varney ve Hamsher tarafından 1978 yılında geliştirilen Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT) görsel mekânsal algılama, yön algısı, yönelim ve mekâna ilişkin üst düzey yürütücü işlevleri değerlendirmektedir. Test görsel mekânsal algılamadan sorumlu sağ serebral hemisfer özellikle de sağ parietal lob hasarlarına duyarlıdır [180, 372]. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması 2006 yılında yapılarak ÇYBT'den alınan puanın yaşla birlikte azaldığı ve zeka ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [372].

Çizgi Yönünü Belirleme Testi kitapçığı üst yarısında uyarıcı maddelerin, alt yarısında cevap seçeneklerinin (her madde için aynı seçenekler) yer aldığı spiral ciltli test kitapçığından oluşmaktadır. Test kitapçığının alt yarısında yer alan cevap seçenekleri her biri aynı uzunlukta 1'den 11'e kadar numaralanmış 18 derece aralarla çizilmiş çizgilerden oluşmaktadır. Spiral ciltli kitapçık, üst yarısı masanın yüzeyiyle 45 derecelik açı yapacak ve kişinin uyarıcı maddeler ve cevap seçeneklerini tümüyle görme alanı içinde kalmasını sağlayacak şekilde masaya konulmalıdır. Testte 5

alıştırma maddesi ve 30 test maddesi yer almakta, alıştırma maddelerinden en az ikisine doğru cevap verilmesi halinde test kısmına geçilmektedir. Alıştırma maddesindeki çizgiler cevap seçeneklerindeki çizgilerden bir çiftinin aynı uzunlukta kopyası iken, test maddesindeki çizgiler ise yarı uzunlukta bir çift çizgiden oluşmaktadır. Testte katılımcıdan istenen uyarıcı çizgilerin alttaki cevap seçeneklerinden hangi ikisine ait olduğunu söylemesidir [372].

2.3.6. Silik Belirtilerin Nörolojik Muayene Formu (NESS/PANESS)

Physical and Neurological Examination for Soft Signs; Silik Belirtilerin Fiziksel ve Nörolojik Muayenesi (PANESS), Guy tarafından 1976'da geliştirilmiş ve çocuklarda SNB'yi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [374]. Daha sonra Denckla (1985) tarafından revize edilerek "Revised Neurological Examination for Subtle Signs"; Silik Belirtilerin Nörolojik Muayene Formu (NESS) geliştirilmiştir [375]. Bu ölçek, yanal tercih, yürüyüşler, motor dayanıklılık, koordinasyon, disritmi, taşma ve süreli hareketler dahil olmak üzere denge, hız ile ilgili beceriler ve motor fonksiyonun bileşenlerini ölçmektedir [375]. Vitiello ve ark. tarafından NESS'in nöromotor gelişimde olan silik belirtileri ve motor kusurları saptamada duyarlı olduğu söylenmiştir [376]. Denckla ile birlikte çalışan Mahone ve ark. tarafından ölçek ve puanlaması tekrar düzenlenerek birçok çalışmada kullanılmıştır [95, 153, 377, 378]. Literatürde silik nörolojik belirtilerin değerlendirilmesi için daha çok PANESS'in gözden geçirilmiş formu olan NESS'in kullanıldığı; ancak "NESS" yerine daha çok "PANESS" kısaltmasının kullanıldığı birçok çalışmada saptanmış olup çalışmamızda da PANESS kısaltması tercih edilmiştir [95, 377-380]. Ülkemizde bir çalışmada PANESS'in geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır; ancak Türk çocukları için süreli hareketlerde norm değerleri elde edilmemiştir [165]. Bu nedenle ülkemizde PANESS kullanılarak yapılan çalışmalarda, süreli hareketler için saniye cinsinden toplam süre hesaplanarak kullanılmıştır [153, 165].

Yanal tercih el (saç tarama, makasla kâğıt kesme, diş fırçalama, topa raketle vurma gibi), ayak (futbol topuna vur, ateşi söndür) ve göz (kağıttaki delikten bak) ile çocuktan çeşitli görevleri yapması istenerek değerlendirilir. Yürüyüşlerin değerlendirilmesi, çocuktan on adım topuk, ayak parmakları, ayaklarının yanlarında,

tandem (topuk- parmak) hem ileri hem geri yürümesini içermektedir. Denge görevinde, çocuğun tek ayağı üzerinde durması ve ardından tek ayağı üzerinde zıplaması ile bilateral olarak değerlendirilmektedir. Motor sürdürme ve istemsiz hareketler üç “istasyon” görevi (gözler kapalı tandem ayakta durma, ayaklar bitişik kollar yanda gözler kapalı durma, gözler kapalı ayakta dil dışarda durmak) ile değerlendirilir. Motor koordinasyon, çocuğun işaret parmağını burnundan muayene eden kişinin işaret parmağına (dört farklı kadranda) sırayla yerleştirdiği parmak burun göreviyle incelenir. PANESS'te değerlendirilen süreli hareketler, 3 set "tekrarlayan" ve üç set "patterned (desenli) " hareket içermekte ve tümü otururken sağ ve sol ayrı ayrı gerçekleştirmesi istenmektedir. Tekrarlayan hareketler; ayak ucu vurma, el vurma, parmak vurma hareketlerini içeren mümkün olduğunda daha çabuk tekrarlanan basit fleksiyon hareketleriyken, “patterned” hareketler; topuk- parmak vurma, el pronasyon/supinasyon, ardışık parmak vurma gibi mümkün olduğunca hızlı gerçekleştirilen daha karmaşık hareketleri içermektedir. Son olarak, çocuktan dili sağa sola ağzının köşelerine degecek şekilde oynatması istenerek dil sallama değerlendirilir [95]. Yapılan çalışmalarda PANESS toplam puanın yanında dört alt puan da elde edilir:

1- Toplam Yürüyüş ve Duruş: Topukta yürüme, ayak ucunda yürüme, ayakların yanlarına basarak yürüme, topuk-burun yürüme (ileri ve geri) görevleri sırasında yapılan hataları (ayağın yere düz basılması, ayağın yanlış yerleştirilmesi veya tandem yürüyüşlerde boşluk hataları) ve yapılan istemsiz hareketleri içerir.

2- Toplam Taşma: Yürüyüş – duruş ve süreli hareketler sırasında gözlemlenen yaşa göre anormal hareketlerin toplam sayısını içermektedir. Yürüyüşler için, çocuk yürürken el ve bileğin bükülmesi, kolların, ellerin veya vücudun garip duruşu taşmayı ifade etmektedir. Süreli hareketler için taşma, taşma hareketinin amaçlanan harekete yakınlığına göre kategorize edilmektedir. Proksimal taşma, amaçlanan harekete yakın bir kas grubunun hareketini ve amaçlanan vücut bölümünün abartılı hareketini içermektedir. Orofasial taşma, el ve/veya bacak hareketleri sırasında ağız, dil ve yüz kaslarının hareketini içerirken, ayna taşması, istemli hareketlere eşlik eden kasların istenmeyen kontralateral hareketlerini içermektedir. Taşma hareketlerinin, bir motor görevi yerine getirmede verimsizliği ve belirlenmiş hareketin inhibisyonunun başarısızlığını temsil ettiği düşünülmektedir.

3- Toplam Disritmi: Görev süresince sabit ritmi sürdüremediği hareketlerin sayısını içerir. Sağ ve sol olarak süreli hareketlerde ve motor koordinasyon görevlerinde değerlendirilir.

4- Toplam Süreli Hareketler: Sağ ve sol olmak üzere ve dil sallama da dahil toplam 13 süreli hareketin süresi ve bu hareketlerde görülen taşma ve disritmi puanları hesaplanabilir [95, 167]. Süreli hareketlerde Türk çocukları için yapılmış norm değerleri olmadığı için önceki çalışmaların bazılarında sürelerin saniye cinsinden toplamaları “Süreli Hareketlerde Toplam Süre” olarak kullanılmıştır. Bu nedenle PANESS toplam puanı elde edilememiştir [153, 165].

2.4 QEEG verilerinin toplanması ve analizi

Kantitatif Elektroensefalogram

Bu çalışmada, deneyi uygulamak için 14 kanallı (AF3, F7, F3, FC5, T7, P7, O1, O2, P8, T8, FC6, F4, F8, AF4) bir Emotiv EEG kulaklığı (Emotiv EPOC) kullanılmıştır. Kanallar elektrot hangi serebral korteks bölgesine aitse o bölgenin ismiyle adlandırılır. Örneğin, 'F' frontal lob (düşünceler/bilinçli, kasıtlı hareketlerle ilgili) ve 'T' temporal lob (konuşma algılamasıyla ilgili), 'O' oksipital lob (retinadan sinyal alımı) ve 'P' parietal lob (duyusal sinyal alımı) ve “C” santral loba karşılık gelmektedir. Emotiv Epoc+ EEG cihazı taşınabilir, uygun maliyetli, kablolu, yüksek bilgi hızına ve yüksek çözünürlüğe sahip bir cihazdır.

Çalışmamızda DEHB tanısı alan çocuk hastalarda ve yaş uyumlu sağlıklı kontrol grubunda, beynin global bağlantısallık indislerini hesaplamak için dinlenme durumu (gözler kapalı) EEG kayıtları elde edilmiştir. Tüm kanallar-arası bağlantısallık matrisi faz gecikme indeksi (PLI) yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. PLI, yönteminde temel fikir, EEG elektrotlarının kafa üzerinde birbirine yakın yerleşmesinden kaynaklanabilecek hacim iletim etkisini en aza indirmek için, iki kanal arasında sıfır faz farkı olması halinde oluşan faz kilitlemesi yaklaşımını kullanmaktadır. PLI, 0 ile 1 arasında değişir; 0, hacim iletimi nedeniyle anlık eşleşmenin olmadığını ve 1 gerçek, gecikmeli etkileşimi gösterir. Bağlantısallık matrisinin değerleri, bu matrisin ortalama değeri eşik seviye kabul edilerek (ortalama değer üzerinde ise +1, altında kalıyorsa 0 olacak şekilde); ikili komşuluk matrisi

(adjacency matrix) elde edilmiştir. Komşuluk matrisinden ise Beyin Bağlantısallık Kütüphanesi (Brain Connectivity Toolbox, BCT) kullanılarak global bağlantısallık indisleri hesaplanmıştır.

2.5. İstatistiksel analiz

Tüm veriler SPSS-22 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanılmıştır. Kategorik verilerde iki grup karşılaştırmaları için ki kare testi yapılmış ve sayısal verilerde normal dağılıma uygunluk için -2 ile +2 arasındaki çarpıklık ve basıklık değerleri kullanılmıştır. DEHB ve kontrol grubunun yürütücü işlevler, nörolojik silik belirtiler ve global bağlantısallık indisleri puanlarını karşılaştırmak için normal dağılıma uyup uymamasına göre uyuyorsa Student-t Testi, uymuyorsa Mann-Whitney U Testi yapılmıştır. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Ayrıca semptom şiddeti, yürütücü işlevler, nörolojik silik belirtiler ve global bağlantısallık indislerinin birbiriyle ilişkisini anlamak için veriler normal dağılıma uyuyorsa Pearson Korelasyon Testi ve normal dağılıma uymuyorsa Spearman Korelasyon Analizi ile uygulanarak değerlendirilmiştir. Değişkenler arası predikte edici faktörü bulmak için Matlab 2021Rb programı kullanılarak aşamalı regresyon analizi uygulanmıştır. Aşamalı regresyon analizi istatistiksel analiz uygulamalarında hesaplanan global bağlantısallık indislerini ve tanı kriterlerini ayrı ayrı ve birleştirerek oluşturduğumuz bağımsız değişkenler kümesi arasından hedef durumu modellemekte en elverişli olan değişkenleri belirleyerek bir modelleme olasılığı sunan bir regresyon analizidir. Aşamalı regresyon analizinde de anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ anlamlı fark, $p < 0.005$ önemli fark olarak kabul edilmiştir.

2.6. Etik Kurul Onay Tarihi ve Numarası

Bu çalışma 26.10.2021 tarih ve 2021/477 sayılı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının etik kurulu kararı ile etik değerlere uygun bulunmuştur (Ek-1). Çocuklar ve ebeveynleri çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilerek ve gönüllü olanlardan sözel ve yazılı (Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu) onam alınan vakalar çalışmaya dâhil edilmiştir.

2.7. Bütçe-Kaynak

Ayrıca bu çalışma 21122034 proje numarasıyla Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından desteklenmiştir.



3.BULGULAR

Olgu grubuna DEHB tanısı alan 6-12 yaş aralığında, çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan, 31 erkek ve 10 kızdan oluşan 41 çocuk; kontrol grubuna ise olgu grubuyla yaş, cinsiyet açısından eşleştirilmiş, dahil edilme kriterlerini karşılayan, 6-12 yaş aralığında, 10 kız ve 32 erkek olmak üzere 42 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. DEHB görünüm açısından bakıldığında vaka grubu %82,9 (34) birleşik görünüm, %12,2 (5) dikkat baskın görünüm, %4,9 (2) hiperaktivite baskın görünümünden oluşmaktaydı.

3.1. DEHB-Kontrol Grubu Sosyodemografik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

DEHB grubunun yaş ortalaması $9,02 \pm 1,99$; kontrol grubunun $9,45 \pm 1,65$ olarak bulunmuştur. DEHB ve kontrol grubu yaş ($t=-1,065$, $p=0,290$), anne yaşı ($t=-0,971$, $p=0,335$), baba yaşı ($t=-0,241$, $p=0,810$, cinsiyet ($\chi^2=0,004$, $p=0,951$), aile durumu ($\chi^2=0,242$, $p=0,886$) açısından anlamlı fark yok iken, sosyoekonomik düzey ($\chi^2 = 13,637$, $p= 0,001$), anne eğitim ($\chi^2 = 18,66$, $p= <0,001$), baba eğitim ($\chi^2=9,042$, $p=0,011$) açısından iki grup arasında anlamlı farklılık vardır (Tablo 3.1 ve Tablo 3.2).

Tablo 3. 1. DEHB/Kontrol gruplarının yaş değişkenleri

Değişkenler	DEHB Grubu	Kontrol Grubu	t	p
	N:41	N:42		
Yaş	$9,02 \pm 1,99$	$9,45 \pm 1,65$	-1,065	0,290
Anne yaşı	$36,66 \pm 5,42$	$37,71 \pm 4,44$	-0,971	0,335
Baba yaşı	$40,32 \pm 5,20$	$40,60 \pm 5,29$	-0,241	0,810

Student T Test, p <0.05.

Tablo 3. 2. DEHB/Kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

Değişkenler		DEHB Grubu		Kontrol Grubu		x ²	p
		N=41		N=42			
		N	%	N	%		
Cinsiyet	Kız	10	24,4	10	23,8	0,004	0,951
	Erkek	31	75,6	32	76,2		
Aile durumu	Çekirdek aile	36	87,8	38	90,5	0,242	0,886
	Geniş aile	3	7,3	2	4,8		
	Anne ile	2	4,9	2	4,8		
Sosyoekonomik düzey	Düşük	36	87,8	23	54,8	13,637	0,001
	Orta	4	9,8	19	45,2		
	Yüksek	1	2,4	0	0,0		
Anne eğitim	İlköğretim	20	48,8	3	7,1	18,66	<0,001
	Lise	10	24,4	14	33,3		
	Üniversite üzeri	ve 11	26,8	25	59,5		
Baba eğitim	İlköğretim	11	26,8	5	11,9	9,042	0,011
	Lise	12	29,3	5	11,9		
	Üniversite üzeri	ve 18	43,9	32	76,2		

Ki Kare Testi, $p < 0.05$.

3.2. DEHB-Kontrol Grubunun Yürütücü İşlevler Açısından Karşılaştırılması

DEHB ve kontrol grubu uygulanan yürütücü işlev testlerinden stroop testi süre, hata ve düzeltmeleri ile ÇYBT toplam puanı açısından karşılaştırıldığında bölüm 1 düzeltme ($z=-2,558$, $p=0,011$), bölüm 2 düzeltme ($z=-3,047$, $p= 0,002$), bölüm 3 süre ($z=-2,518$, $p=0,012$), bölüm 3 düzeltme ($t=5,679$, $p=<0,001$), bölüm 4 süre ($z=-2,177$, $p=0,029$), bölüm 4 düzeltme ($z=-3,525$, $p= <0,001$), bölüm 4 hata ($z=-2,023$, $p =0,043$), bölüm 5 süre ($z=-2,988$, $p =0,003$), bölüm 5 hata ($z=-3,430$, $p =0,001$) ve bölüm 5 düzeltme ($t=5,654$, $p =<0,001$) ve ÇYBT ($t=-6,198$, $p=<0,001$) toplam puanı arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 3.3).

Tablo 3. 3.Gruplara Ait Yürütücü İşlev Testleri

Değişkenler	DEHB Grubu		Kontrol Grubu		z/t	p
	N:41		N:42			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
S1S	15,59	8,51	12,44	3,098	-0,287	0,774 ^a
S1H	0,05	0,31	0,00	0,000	-1,012	0,311 ^a
S1D	0,15	0,35	0,00	0,000	-2,558	0,011^a
S2S	18,23	11,37	12,75	3,170	-1,785	0,074 ^a
S2H	0,02	0,15	0,00	0,00	-1,012	0,311 ^a
S2D	0,54	0,97	0,05	0,216	-3,047	0,002^a
S3S	21,99	9,22	17,20	4,111	-2,518	0,012^a
S3H	0,24	0,91	0,07	0,261	-0,482	0,630 ^a
S3D	1,27	1,16	0,19	0,39	5,679	<0,001^b
S4S	30,07	13,67	24,35	7,92	-2,177	0,029^a
S4H	0,27	0,74	0,02	0,154	-2,023	0,043^a
S4D	1,76	1,57	0,69	0,78	-3,525	<0,001^a
S5S	42,76	16,18	34,07	13,50	-2,988	0,003^a
S5H	1,24	2,09	0,17	0,377	-3,430	0,001^a

S5D	3,51	2,22	1,33	1,11	5,654	<0,001^b
ÇYBT	13,12	6,56	20,40	3,81	-6,198	<0,001^b

S1S: Stroop Bölüm 1 Süre, S1H: Stroop Bölüm 1 Hata, S1D: Stroop Bölüm 1 Düzeltme, S2S: Stroop Bölüm 2 Süre, S2H: Stroop Bölüm 2 Hata, S2D: Stroop Bölüm 2 Düzeltme, S3S: Stroop Bölüm 3 Süre, S3H: Stroop Bölüm 3 Hata, S3D: Stroop Bölüm 3 Düzeltme, S4S: Stroop Bölüm 4 Süre, S4H: Stroop Bölüm 4 Hata S4D: Stroop Bölüm 4 Düzeltme, S5S: Stroop Bölüm 5 Süre, S5D: Stroop Bölüm 5 Düzeltme, S5H: Stroop Bölüm 5 Hata, ÇYBT: Çizgi Yönü Belirleme Testi ^a Mann-Whitney U Test, ^b Student T Test, $p < 0,05$.

3.3.DEHB-Kontrol Grubunun Nörolojik Silik Belirtiler Açısından Karşılaştırılması

DEHB ve kontrol grubu arasında PANESS ölçeğinin alt ölçekleri olan toplam taşma ($t = 9,046$, $p = < 0,001$), toplam disritmi ($z = -3,990$, $p = < 0,001$), toplam süre ($t = 4,526$, $p = < 0,001$), toplam yürüyüş ve duruş puanı ($t = 9,449$, $p = < 0,001$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur. Ayrıca tüm alt ölçeklerin sağ ve sol puanlarıyla da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 3.4).

Tablo 3. 4.Gruplara Ait PANESS Puanları

Değişkenler		DEHB grubu		Kontrol grubu		
		N:41		N:42		
		Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	z/t p
Sağ Tasma		3,49	2,09	0,71	0,864	-6,455 <0,001^b
Sol Tasma		4,20	2,31	1,14	1,28	7,457 <0,001^a
Toplam Puanı	Tasma	9,83	4,72	2,48	2,29	9,046 <0,001^a
Sağ Disritmi		1,71	1,53	0,83	0,69	-2,817 0,005^b

Sol Disritmi		2,02	1,31	0,81	0,70	-4,779	<0,001^b
Toplam Disritmi Puanı		4,07	2,83	1,90	1,24	-3,990	<0,001^b
Sağ Bölge Süre puanı		54,41	9,23	45,42	8,49	4,619	<0,001^a
Sol Bölge Süre Puanı		55,82	9,52	47,41	9,16	4,104	<0,001^a
Toplam Süre Puanı		115,63	18,78	97,38	17,95	4,526	<0,001^a
İstemsiz Hareket Puanı		10,39	5,61	2,28	2,70	8,405	<0,001^a
Hata Puanı		4,12	1,05	2,16	1,37	7,250	<0,001^a
Toplam Yürüyüş ve Duruş Puanı		14,51	6,06	4,45	3,24	9,449	<0,001^a

^a Student T Test, ^b Mann-Whitney U Test, $p < 0,05$.

3.4.DEHB-Kontrol Grubunun Global Bağlantısallık İndisleri Açısından Karşılaştırılması

DEHB ve kontrol grubu arasında global bağlantısallık indis parametreleri olan verimlilik ($t=-2,172$, $p=0,033$), kümelenme katsayısı ($t=-2,650$, $p=0,010$), modülerlik ($t=2,214$, $p=0,030$), yerel verimlilik ($t=-2,107$, $p=0,038$) açısından anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 3.5).

Tablo 3. 5.Gruplara Ait Global Bağlantısallık İndisi Puanları

Değişkenler	DEHB Grubu		Kontrol Grubu		t	p
	N:41		N:42			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
GE	0,7398273	0,037	0,7599293	0,046	-2,172	0,033

CC	0,6589044	0,045	0,6863602	0,048	-2,650	0,010
Q	0,1110701	0,013	0,1012366	0,025	2,214	0,030
LE	0,7993971	0,046	0,8202148	0,043	-2,107	0,038

Verimlilik/Entegrasyon:GE), Kümelenme katsayıları:CC, Modülerlik:Q, Yerel Verimlilik:LE, Student T Test, $p<0,05$.

3.5. Yürütücü işlevlerle nörolojik silik belirtiler korelasyon analizi

Yürütücü işlevlerle nörolojik silik belirtiler arasında yapılan korelasyon analizinde stroop alt testlerinden klinik olarak da önemli rol oynayan stroop bölüm 4 ve 5 süre, hata ve düzeltme puanlarıyla toplam taşma, toplam disritmi, toplam yürüyüş ve duruş, toplam süre puanları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Stroop testinin diğer alt testleri ve korelasyon analizlerine tabloda yer verilmiştir. ÇYBT ve nörolojik silik belirtiler (toplam taşma, disritmi, süre ve yürüyüş ve duruş) puanı arasında anlamlı negatif yönde ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). PANESS alt ölçeklerinden toplam taşma, toplam süre, toplam yürüyüş ve duruş puanlarının her biriyle stroop bölüm 4 süre, stroop bölüm 5 süre ve stroop bölüm 5 düzeltme puanları arasındaki korelasyon orta derecededir (Tablo 3.6).

Tablo 3. 6. Yürütücü İşlevler (Stroop Testi, ÇYBT) ve Nörolojik Silik Belirtiler Korelasyon Analizi

Değişkenler		Toplam Taşma Puanı	Toplam Disritmi Puanı	Toplam Süre Puanı	Toplam Yürüyüş ve Duruş Puanı
S1S	<i>r/rho</i>	0,171	-0,036	0,392	0,247
	<i>p</i>	0,121 ^b	0,745 ^b	<0,001^b	0,024 ^b
S1H	<i>r/rho</i>	0,176	0,165	0,152	0,166
	<i>p</i>	0,112 ^b	0,137 ^b	0,170 ^b	0,133 ^b
S1D	<i>r/rho</i>	0,311	0,240	0,186	0,344
	<i>p</i>	0,004^b	0,029^b	0,092 ^b	0,001^b
S2S	<i>r/rho</i>	0,300	0,035	0,448	0,369
	<i>p</i>	0,006^b	0,757 ^b	<0,001^b	0,001^b
S2H	<i>r/rho</i>	0,118	-0,049	-0,092	0,039
	<i>p</i>	0,288 ^b	0,658 ^b	0,407 ^b	0,724 ^b
S2D	<i>r/rho</i>	0,390	0,218	0,225	0,289

	p	<0,001^b	0,048^b	0,041^b	0,008^b
S3S	r/rho	0,416	0,260	0,586	0,488
	p	<0,001^b	0,018^b	<0,001^b	<0,001^b
S3H	r/rho	0,137	-0,072	0,092	0,049
	p	0,218 ^b	0,516 ^b	0,408 ^b	0,657 ^b
S3D	r/rho	0,459	0,407	0,350	0,463
	p	<0,001^a	<0,001^b	0,001^a	<0,001^a
S4S	r/rho	0,421	0,325	0,622	0,489
	p	<0,001^b	0,003^b	<0,001^b	<0,001^b
S4H	r/rho	0,253	0,296	0,237	0,247
	p	0,021^b	0,007^b	0,031^b	0,024^b
S4D	r/rho	0,332	0,254	0,371	0,324
	p	0,002^b	0,020^b	0,001^b	0,003^b
S5S	r/rho	0,429	0,327	0,593	0,475
	p	<0,001^b	0,003^b	<0,001^b	<0,001^b
S5H	r/rho	0,364	0,321	0,198	0,326
	p	0,001^b	0,003^b	0,072^b	0,003^b
S5D	r/rho	0,445	0,432	0,387	0,444
	p	<0,001^a	<0,001^b	<0,001^a	<0,001^a
ÇYBT	r/rho	-0,594	-0,235	-0,555	-0,627
	p	<0,001^a	0,033^b	<0,001^a	<0,001^a

S1S: Stroop Bölüm 1 Süre, S1H: Stroop Bölüm 1 Hata, S1D: Stroop Bölüm 1 Düzeltme, S2S: Stroop Bölüm 2 Süre, S2H: Stroop Bölüm 2 Hata, S2D: Stroop Bölüm 2 Düzeltme, S3S: Stroop Bölüm 3 Süre, S3H: Stroop Bölüm 3 Hata, S3D: Stroop Bölüm 3 Düzeltme, S4S: Stroop Bölüm 4 Süre, S4H: Stroop Bölüm 4 Hata S4D: Stroop Bölüm 4 Düzeltme, S5S: Stroop Bölüm 5 Süre, S5D: Stroop Bölüm 5 Düzeltme, S5H: Stroop Bölüm 5 Hata, ÇYBT: Çizgi Yönü Belirleme Testi ^a Pearson Testi, ^b Spearman Testi, $p < 0,05$.

3.6. DEHB grubunda semptom şiddeti ile yürütücü işlevler ve nörolojik silik belirtiler korelasyon analizi

DEHB grubunda yapılan semptom şiddetini değerlendirdiğimiz T-DSM-IV-Ö dikkatsizlik, hiperaktivite ve toplam puanıyla yürütücü işlevler arasında yapılan korelasyon analizinde stroop bölüm 5 hata puanı ile T-DSM-IV-Ö dikkatsizlik ve toplam puanı arasında negatif yönde, orta derecede, anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). T-DSM-IV-Ö toplam puanı ile stroop bölüm 3 düzeltme ve bölüm 5 süre puanı arasında da negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur. Diğer stroop alt puanları ve ÇYBT ile semptom şiddeti puanlarının korele olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$) (Tablo 3.7). Toplam T-DSM-IV-Ö puanı ile toplam taşma puanı arasında orta derecede negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmış

olup, toplam disritmi, süre, yürüyüş ve duruş puanları ile T-DSM-IV-Ö dikkatsizlik ve hiperaktivite puanlarının korele olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 3.8).

Tablo 3. 7. DEHB grubunda T-DSM-IV-Ö puanları ve Yürütücü İşlevler (Stroop Testi, ÇYBT) Korelasyon Analizi

		T-DSM-IV-Ö Dikkatsizlik Puanı	T-DSM-IV-Ö Hiperaktivite Puanı	T-DSM-IV-Ö Toplam Puanı	T-DSM-IV-Ö KOKGB puanı	T-DSM-IV-Ö DB puanı
S1S	<i>r/rho</i>	0,018	-0,038	-0,165	-0,359	-0,213
	<i>p</i>	0,913 ^b	0,813 ^b	0,304 ^b	0,021^b	0,182 ^b
S1H	<i>r/rho</i>	0,054	-0,181	-0,147	-0,181	-0,191
	<i>p</i>	0,739 ^b	0,258 ^b	0,359 ^b	0,258 ^b	0,231 ^b
S1D	<i>r/rho</i>	0,111	-0,108	0,009	-0,041	0,075
	<i>p</i>	0,489 ^b	0,501 ^b	0,957 ^b	0,800 ^b	0,643 ^b
S2S	<i>r/rho</i>	-0,031	-0,096	-0,189	-0,348	-0,172
	<i>p</i>	0,848 ^b	0,551 ^b	0,237 ^b	0,026^b	0,283 ^b
S2H	<i>r/rho</i>	-0,067	-0,100	-0,013	0,060	0,150
	<i>p</i>	0,677 ^b	0,532 ^b	0,934 ^b	0,708 ^b	0,348 ^b
S2D	<i>r/rho</i>	-0,043	-0,147	-0,177	-0,353	0,005
	<i>p</i>	0,788 ^b	0,359 ^b	0,269 ^b	0,024^b	0,976 ^b
S3S	<i>r/rho</i>	-0,185	0,027	-0,202	-0,341	-0,176
	<i>p</i>	0,247 ^b	0,868 ^b	0,206 ^b	0,029^b	0,271 ^b
S3H	<i>r/rho</i>	0,165	0,100	0,117	-0,036	0,271
	<i>p</i>	0,301 ^b	0,536 ^b	0,468 ^b	0,825 ^b	0,086 ^b
S3D	<i>r/rho</i>	-0,119	-0,182	-0,325	-0,451	-0,294
	<i>p</i>	0,458 ^a	0,255 ^a	0,038^a	0,003^a	0,063 ^b
S4S	<i>r/rho</i>	-0,251	-0,088	-0,283	-0,433	-0,129
	<i>p</i>	0,114 ^b	0,586 ^b	0,073 ^b	0,005^b	0,421 ^b
S4H	<i>r/rho</i>	-0,011	0,160	0,029	-0,106	0,080
	<i>p</i>	0,946 ^b	0,316 ^b	0,859 ^b	0,511 ^b	0,618 ^b
S4D	<i>r/rho</i>	-0,209	-0,124	-0,301	-0,410	-0,268
	<i>p</i>	0,189 ^b	0,442 ^b	0,056 ^b	0,008^b	0,091 ^b
S5S	<i>r/rho</i>	-0,256	-0,159	-0,337	-0,415	-0,175
	<i>p</i>	0,106 ^b	0,321 ^b	0,031^b	0,007^b	0,275 ^b
S5H	<i>r/rho</i>	-0,381	-0,276	-0,461	-0,432	-0,219
	<i>p</i>	0,014^b	0,081 ^b	0,002^b	0,005^b	0,169 ^b
S5D	<i>r/rho</i>	-0,096	-0,177	-0,202	-0,206	-0,267
	<i>p</i>	0,549 ^a	0,268 ^a	0,204 ^a	0,196 ^a	0,092 ^b
ÇYBT	<i>r/rho</i>	0,114	0,148	0,206	0,243	0,086
	<i>p</i>	0,479 ^a	0,355 ^a	0,196 ^a	0,126 ^a	0,591 ^b

S1S: Stroop Bölüm 1 Süre, S1H: Stroop Bölüm 1 Hata, S1D: Stroop Bölüm 1 Düzeltme, S2S: Stroop Bölüm 2 Süre, S2H: Stroop Bölüm 2 Hata, S2D: Stroop Bölüm 2 Düzeltme, S3S: Stroop Bölüm 3 Süre, S3H: Stroop Bölüm 3 Hata, S3D: Stroop Bölüm 3 Düzeltme, S4S: Stroop Bölüm 4 Süre, S4H: Stroop

Bölüm 4 Hata S4D: Stroop Bölüm 4 Düzeltme, S5S: Stroop Bölüm 5 Süre, S5D: Stroop Bölüm 5 Düzeltme, S5H: Stroop Bölüm 5 Hata, ÇYBT: Çizgi Yönü Belirleme Testi, T-DSM-IV-Ö; Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği, ^a Pearson Testi, ^b Spearman Testi, $p < 0,05$.

Tablo 3. 8. DEHB Grubunda T-DSM-IV-Ö puanları ve Nörolojik Silik Belirtiler Korelasyon Analizi

Değişkenler		T-DSM-IV-Ö Dikkatsizlik	T-DSM-IV-Ö Hiperaktivite	T-DSM-IV-Ö Toplam Puanı	T-DSM-IV-Ö KOKGB puanı	T-DSM-IV-Ö DB puanı
Toplam Taşma Puanı	<i>r/rho</i>	-0,252	-0,174	-0,336	-0,413	-0,139
	<i>p</i>	0,112 ^a	0,277 ^a	0,032^a	0,007^a	0,386 ^b
Toplam Disritmi Puanı	<i>r/rho</i>	-0,074	0,180	0,037	-0,129	0,040
	<i>p</i>	0,644 ^b	0,259 ^b	0,819 ^b	0,421 ^a	0,805 ^b
Toplam Süre Puanı	<i>r/rho</i>	-0,261	0,034	-0,209	-0,256	-0,225
	<i>p</i>	0,100 ^a	0,831 ^a	0,189 ^a	0,106 ^a	0,157 ^b
Toplam Yürüyüş ve Duruş Puanı	<i>r/rho</i>	-0,161	-0,122	-0,240	-0,283	-0,185
	<i>p</i>	0,315 ^a	0,446 ^a	0,131 ^a	0,073 ^a	0,246 ^b

T-DSM-IV-Ö; Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği ^a Pearson Testi, ^b Spearman Testi, $p < 0,05$.

3.7. Global Bağlantısallık indislerinin semptom şiddeti, yürütücü işlevler ve nörolojik silik belirtiler ile ilişkisinin korelasyon analizi ile gösterilmesi

Global bağlantısallık indisleri ile DEHB semptom şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için DEHB grubunda yapılan korelasyon analizinde; verimlilik, kümelenme katsayısı, modülerlik, yerel verimlilik ile semptom şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 3.9). Tüm grupta T-DSM-IV-Ö dikkatsizlik puanlarıyla modülerlik arasında pozitif, hiperaktivite puanlarıyla verimlilik arasında negatif, T-DSM-IV-Ö toplam puanları ile verimlilik, kümelenme

katsayısı arasında negatif, modülerlik arasında pozitif zayıf anlamlı korelasyonlar saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 3.10).

Global bağlantısallık indisi ile yürütücü işlevler arasındaki gerçek ilişkiyi değerlendirmek için DEHB tanı değişkeni kontrol edilmiş ve parsiyel korelasyon analizi uygulanmıştır. Global bağlantısallık indislerinden verimlilik, kümelenme katsayısı, yerel verimlilik ile stroop bölüm 2 düzeltme puanı; yerel verimlilik ile 2.bölüm süre puanı; kümelenme katsayısı ile stroop bölüm 1 süre puanı arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. ($p <0.05$) (Tablo 3.11). Tüm grupta uygulanan korelasyon analizinde ise yürütücü işlevlerden stroop bölüm 2 süre ile kümelenme katsayısı ve yerel verimlilik arasında negatif; stroop bölüm 2 düzeltme ile verimlilik, kümelenme katsayısı ve yerel verimlilik arasında negatif, stroop bölüm 3 düzeltme ile verimlilik, kümelenme katsayısı ve yerel verimlilik arasında negatif, modülerlik ile pozitif; stroop bölüm 4 düzeltme ile verimlilik, kümelenme katsayısı, yerel verimlilik arasında negatif, modülerlik ile pozitif; ÇYBT ile kümelenme katsayısı ve yerel verimlilik arasında pozitif zayıf, anlamlı korelasyonlar bulunmaktadır ($p<0.05$) (Tablo 3.12).

Global bağlantısallık indisi ile nörolojik silik belirtiler arasındaki gerçek ilişkiyi değerlendirmek için DEHB tanı değişkeni kontrol edilmiş ve parsiyel korelasyon analizi uygulanmıştır. Nörolojik silik belirtilerden toplam süre puanıyla kümelenme katsayısı ve yerel verimlilik arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($p <0.05$) (Tablo 3.13). Tüm grupta uygulanan korelasyon analizinde ise nörolojik silik belirtilerden ise toplam taşıma puanıyla verimlilik, kümelenme katsayısı ve yerel verimlilik arasında negatif; toplam süre ile verimlilik, kümelenme katsayısı ve yerel verimlilik arasında negatif, modülerlik arasında pozitif; toplam yürüyüş ve duruş puanları ile verimlilik, kümelenme katsayısı arasında negatif, modülerlik arasında pozitif zayıf anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 3.14).

Tablo 3. 9. DEHB grubunda Semptom Şiddeti ve Global bağlantısallık indislerinin Korelasyon Katsayıları

		T-DSM-IV- Ö Dikkatsizlik	T-DSM-IV-Ö Hiperaktivite	T-DSM-IV- Ö Toplam Puanı	T-DSM- IV-Ö KOKGB Puanı	T-DSM- IV-Ö DB Puanı
GE	r	-0,071	-0,258	-0,117	-0,200	-0,360
	p	0,661 ^a	0,103 ^a	0,293 ^a	0,209 ^a	0,021 ^b
CC	r	0,036	-0,114	-0,016	-0,017	-0,111
	p	0,822 ^a	0,480 ^a	0,885 ^a	0,916 ^a	0,490 ^b
Q	r	0,186	0,098	0,073	0,171	0,278
	p	0,244 ^a	0,544 ^a	0,513 ^a	0,285 ^a	0,078 ^b
LE	r	-0,014	-0,195	-0,073	-0,091	-0,163
	p	0,932 ^a	0,222 ^a	0,516 ^a	0,573 ^a	0,308 ^b

Verimlilik/Entegrasyon: GE), Kümelenme katsayıları: CC, Modülerlik: Q, Yerel Verimlilik: LE, T-DSM-IV-Ö; Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği, ^a Pearson Testi, ^b Spearman Testi, $p < 0,05$.

Tablo 3.10. Tüm grupta global bağlantısallık indisleriyle T-DSM-IV-Ö korelasyon katsayıları

		GE	CC	Q	LE
T-DSM-IV-Ö Dikkatsizlik puanı	r	-0,199	-0,201	0,250	-0,172
	p	0,071 ^a	0,068 ^a	0,023^a	0,119 ^a
T-DSM-IV-Ö Hiperaktivite puanı	r	-0,220	-0,185	0,114	-0,202
	p	0,046^a	0,094 ^a	0,304 ^a	0,068 ^a
T-DSM-IV-Ö toplam puanı	r	-0,249	-0,216	0,222	-0,214
	p	0,023^a	0,050^a	0,043^a	0,052 ^a
T-DSM-IV-Ö KOKGB puanı	r	-0,219	-0,166	0,207	-0,174
	p	0,047^a	0,133 ^a	0,060 ^a	0,116 ^a
T-DSM-IV-Ö DB puanı	r	-0,181	-,183	,130	-0,183
	p	0,102 ^b	0,097 ^b	0,243 ^b	0,097 ^b

Verimlilik/Entegrasyon: GE, Kümelenme katsayıları: CC, Modülerlik: Q, Yerel Verimlilik: LE, T-DSM-IV-Ö; Turgay Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği, ^a Pearson Testi, ^b Spearman Testi, $p < 0,05$.

Tablo 3.11. Global bağlantısallık indisleri ve Yürütücü Testlerin Parsiyel Korelasyon Katsayıları

		GE	CC	Q	LE
S1S	<i>r</i>	-0,099	-0,233	0,044	-0,243
	<i>p</i>	0,375	0,035	0,696	0,028
S1H	<i>r</i>	0,068	0,043	-0,014	0,070
	<i>p</i>	0,544	0,700	0,899	0,529
S1D	<i>r</i>	-0,141	-0,100	0,140	-0,115
	<i>p</i>	0,206	0,373	0,210	0,303
S2S	<i>r</i>	-0,063	-0,192	-0,005	-0,213
	<i>p</i>	0,575	0,084	0,964	0,054
S2H	<i>r</i>	0,087	0,114	-0,092	0,118
	<i>p</i>	0,436	0,310	0,413	0,291
S2D	<i>r</i>	-0,256	-0,315	0,045	-0,360
	<i>p</i>	0,020	0,004	0,690	0,001
S3S	<i>r</i>	-0,124	-0,164	0,048	-0,166
	<i>p</i>	0,267	0,140	0,667	0,137
S3H	<i>r</i>	-0,034	-0,076	0,048	-0,051
	<i>p</i>	0,760	0,495	0,668	0,652
S3D	<i>r</i>	-0,159	-0,145	0,108	-0,172
	<i>p</i>	0,153	0,193	0,335	0,122
S4S	<i>r</i>	-0,061	-0,103	-0,001	-0,113
	<i>p</i>	0,587	0,355	0,996	0,312
S4H	<i>r</i>	-0,114	-0,139	-0,047	-0,170
	<i>p</i>	0,306	0,212	0,674	0,126
S4D	<i>r</i>	-0,169	-0,179	0,194	-0,158
	<i>p</i>	0,128	0,108	0,080	0,155
S5S	<i>r</i>	0,002	0,002	-0,051	-0,028
	<i>p</i>	0,983	0,985	0,652	0,801
S5H	<i>r</i>	-0,007	-0,151	-0,073	-0,128
	<i>p</i>	0,948	0,175	0,516	0,252
S5D	<i>r</i>	-0,071	-0,011	0,067	-0,024
	<i>p</i>	0,528	0,923	0,548	0,831
ÇYBT	<i>r</i>	0,071	0,175	-0,049	0,157
	<i>p</i>	0,527	0,117	0,661	0,158

S1S: Stroop Bölüm 1 Süre, S1H: Stroop Bölüm 1 Hata, S1D: Stroop Bölüm 1 Düzeltme, S2S: Stroop Bölüm 2 Süre, S2H: Stroop Bölüm 2 Hata, S2D: Stroop Bölüm 2 Düzeltme, S3S: Stroop Bölüm 3 Süre, S3H: Stroop Bölüm 3 Hata, S3D: Stroop Bölüm 3 Düzeltme, S4S: Stroop Bölüm 4 Süre, S4H: Stroop Bölüm 4 Hata, S4D: Stroop Bölüm 4 Düzeltme, S5S: Stroop Bölüm 5 Süre, S5D: Stroop Bölüm 5 Düzeltme, S5H: Stroop Bölüm 5 Hata, ÇYBT: Çizgi Yönü Belirleme Testi Verimlilik/Entegrasyon: GE), Kümeleme katsayıları: CC, Modülerlik: Q, Yerel Verimlilik: LE, Parsiyel korelasyon testi (tanı kontrol edildiğinde), $p < 0,05$.

Tablo 3.12. Tüm grupta global bağlantısallık indisleriyle yürütücü işlevler korelasyon katsayıları

		GE	CC	Q	LE
S1S	<i>r</i>	-0,076	-0,172	-0,007	-0,178
	<i>p</i>	0,497 ^b	0,120 ^b	0,953 ^b	0,107 ^b
S1H	<i>r</i>	0,074	-0,014	0,000	0,018
	<i>p</i>	0,508 ^b	0,901 ^b	1,000 ^b	0,869 ^b
S1D	<i>r</i>	-0,150	-0,124	0,200	-0,115
	<i>p</i>	0,177 ^b	0,263 ^b	0,070 ^b	0,302 ^b
S2S	<i>r</i>	-0,155	-0,240	0,014	-0,255
	<i>p</i>	0,162 ^b	0,029^b	0,902 ^b	0,020^b
S2H	<i>r</i>	0,092	0,101	-0,097	0,115
	<i>p</i>	0,407 ^b	0,362 ^b	0,384 ^b	0,300 ^b
S2D	<i>r</i>	-0,225	-0,233	0,008	-0,278
	<i>p</i>	0,041^b	0,034^b	0,946 ^b	0,011^b
S3S	<i>r</i>	-0,144	-0,189	0,091	-0,178
	<i>p</i>	0,195 ^b	0,087 ^b	0,414 ^b	0,107 ^b
S3H	<i>r</i>	-0,007	0,001	-0,009	0,004
	<i>p</i>	0,948 ^b	0,996 ^b	0,937 ^b	0,973 ^b
S3D	<i>r</i>	-0,256	-0,269	0,216	-0,263
	<i>p</i>	0,019^a	0,014^a	0,050^a	0,016^a
S4S	<i>r</i>	-0,126	-0,156	-0,006	-0,166

	<i>p</i>	0,256 ^b	0,160 ^b	0,959 ^b	0,133 ^b
S4H	<i>r</i>	-0,022	-0,071	-0,052	-0,066
	<i>p</i>	0,841 ^b	0,524 ^b	0,643 ^b	0,554 ^b
S4D	<i>r</i>	-0,296	-0,315	0,349	-0,308
	<i>p</i>	0,007^b	0,004^b	0,001^b	0,005^b
S5S	<i>r</i>	-0,121	-0,093	0,023	-0,098
	<i>p</i>	0,278 ^b	0,404 ^b	0,835 ^b	0,380 ^b
S5H	<i>r</i>	-0,082	-0,184	-0,015	-0,169
	<i>p</i>	0,460 ^b	0,095 ^b	0,895 ^b	0,127 ^b
S5D	<i>r</i>	-0,183	-0,159	0,182	-0,141
	<i>p</i>	0,098 ^a	0,151 ^a	0,099 ^a	0,204 ^a
ÇYBT	<i>r</i>	0,190	0,298	-0,175	0,255
	<i>p</i>	0,086 ^a	0,006^a	0,114 ^a	0,020^a

S1S: Stroop Bölüm 1 Süre, S1H: Stroop Bölüm 1 Hata, S1D: Stroop Bölüm 1 Düzeltme, S2S: Stroop Bölüm 2 Süre, S2H: Stroop Bölüm 2 Hata, S2D: Stroop Bölüm 2 Düzeltme, S3S: Stroop Bölüm 3 Süre, S3H: Stroop Bölüm 3 Hata, S3D: Stroop Bölüm 3 Düzeltme, S4S: Stroop Bölüm 4 Süre, S4H: Stroop Bölüm 4 Hata S4D: Stroop Bölüm 4 Düzeltme, S5S: Stroop Bölüm 5 Süre, S5D: Stroop Bölüm 5 Düzeltme, S5H: Stroop Bölüm 5 Hata, ÇYBT: Çizgi Yönü Belirleme Testi Verimlilik/Entegrasyon: GE), Kümelenme katsayıları: CC, Modülerlik: Q, Yerel Verimlilik: LE, ^a Pearson Testi, ^b Spearman Testi, $p < 0,05$

Tablo 3.13. Global bağlantısallık indisleri ve Nörolojik Silik Belirtilerin Parsiyel Korelasyon Katsayıları

		GE	CC	Q	LE
Toplam Taşma Puanı	<i>r</i>	-0,090	-0,164	0,032	-0,141
	<i>p</i>	0,419	0,140	0,775	0,206
Toplam Disritmi Puanı	<i>r</i>	-0,110	0,011	0,070	-0,028
	<i>p</i>	0,323	0,921	0,532	0,805
Toplam Süre Puanı	<i>r</i>	-0,205	-0,229	0,180	-0,223
	<i>p</i>	0,064	0,038	0,106	0,045
Toplam Yürüyüş ve Duruş Puanı	<i>r</i>	-0,073	-0,083	0,032	-0,075
	<i>p</i>	0,516	0,457	0,774	0,505

Verimlilik/Entegrasyon:GE), Kümelenme katsayıları:CC, Modülerlik:Q, Yerel Verimlilik:LE, Parsiyel korelasyon testi(tanı kontrol edildiğinde), $p<0,05$

Tablo 3. 14.Tüm grupta global bağlantısallık indisleriyle nörolojik silik belirtiler korelasyon katsayıları

		GE	CC	Q	LE
Toplam Taşma Puanı	r	-0,228	-0,311	0,191	-0,258
	p	0,038^a	0,004^a	0,083 ^a	0,018^a
Toplam Disritmi Puanı	r	-0,121	-0,024	0,132	-0,044
	p	0,278 ^b	0,827 ^b	0,236 ^b	0,692 ^b
Toplam Süre Puanı	r	-0,284	-0,324	0,263	-0,296
	p	0,009^a	0,003^a	0,016^a	0,007^a
Toplam Yürüyüş ve Duruş Puanı	r	-0,219	-0,260	0,194	-0,215
	p	0,047^a	0,018^a	0,078^a	0,051 ^a

Verimlilik/Entegrasyon:GE, Kümelenme katsayıları:CC, Modülerlik:Q, Yerel Verimlilik:LE, Parsiyel korelasyon testi(tanı kontrol edildiğinde); ^a Pearson Testi, ^b Spearman Testi, $p<0,05$.

3.8.DEHB ve kontrol grubunun ayırımında stroop testi, nörolojik silik belirtiler ve global bağlantısallık indisleri ilişkisinin regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Yapılan aşamalı regresyon analizinde sadece nörolojik silik belirtiler modellemeye katıldığında taşma ile yürüyüş ve duruşun (Tablo 3.15); sadece global bağlantısallık indislerinde ise kümelenme katsayısı ve yerel verimliliğin (Tablo 3.16) sadece stroop testi alt ölçekleri değerlendirildiğinde bölüm 2 hata, bölüm 3 düzeltme ve bölüm 5 düzeltmenin (Tablo 3.17); DEHB'yi kontrol grubundan ayırabildiği bulunmuştur. Tüm bu prediktif faktörlerle yapılan yeni modellemeyle kümelenme katsayısının DEHB tanısı olan çocukları kontrol grubuna göre en iyi ayırt eden bağlantısallık indisi parametresi olduğu bulunmuştur (Tablo 3.18).

Tablo 3. 15 Sadece SNB ile aşamalı regresyon analizi sonuçları

	Estimate	SE	tStat	p
Total Taşma	-0.07629	0.015909	-4.7954	<0.001
Total Yürüyüş ve Duruş	-0.064011	0.011136	-5.7479	<0.001

Number of observations: 83, Error degrees of freedom: 79, Root Mean Squared Error: 0.302, R-squared: 0.653, Adjusted R-Squared: 0.64, F-statistic vs. constant model: 49.5, p-value = 4.17e-18, p <0.05; anlamlı fark, p<0.005; önemli fark.

Tablo 3. 16 Sadece Global Bağlantısallık İndisleri ile Aşamalı Regresyon Analizi

	Estimate	SE	tStat	p
CC	12.958	4.924	2.6317	0.01
LE	-10.966	5.2416	-2.0921	0.03

Verimlilik/Entegrasyon: GE), Kümelenme katsayıları: CC, Number of observations: 83, Error degrees of freedom: 80, Root Mean Squared Error: 0.476, R-squared: 0.127, Adjusted R-Squared: 0.106, F-statistic vs. constant model: 5.85, p-value = 0.00427, , p <0.05; anlamlı fark, p<0.005; önemli fark.

Tablo 3. 17.Sadece Yürütücü İşlevlerle Aşamalı Regresyon Analizi

	Estimate	SE	tStat	p
S2H	-0.86388	0.40151	-2.1516	0.034
S3D	-0.16761	0.05061	-3.3118	0.001
S5D	-0.09354	0.02495	-3.749	<0.001

Number of observations: 83, Error degrees of freedom: 76, Root Mean Squared Error: 0.383, R-squared: 0.463, Adjusted R-Squared: 0.42, F-statistic vs. constant model: 10.9, p-value = 1e-08, S2H;Stroop Bölüm 2 Hata, S3D; Stroop Bölüm 3 Düzeltme; S5D;Stroop Bölüm 5 Düzeltme, , p <0.05; anlamlı fark, p<0.005; önemli fark.

Tablo 3.18. Doğrusal Olmayan Modellemeye Göre Tespit Edilen Parametreler-Arası Yeniden Modelleme

	Estimate	SE	tStat	p
S2H	-0.56351	0.2581	-2.1833	0.032
S3D	-0.32393	0.052486	-6.1716	<0.001
S5D	-0.048348	0.016565	-2.9187	0.004
CC	-0.058709	0.005637	-10.415	<0.001

Number of observations: 83, Error degrees of freedom: 77, Root Mean Squared Error: 0.253, R-squared: 0.763, Adjusted R-Squared: 0.747, F-statistic vs. constant model: 49.5, p-value = 1.11e-22, S2H;Stroop Bölüm 2 Hata, S3D; Stroop Bölüm 3 Düzeltme; S5D;Stroop Bölüm 5 Düzeltme, CC;Kümelenme Katsayısı, , p <0.05; anlamlı fark, p<0.005; önemli fark.

4.TARTIŞMA

Araştırmamızda DEHB tanısı olan çocukların sağlıklı grupla nörolojik silik belirtiler, yürütücü işlevler ve dinlenme anında çekilen qEEG parametrelerinden olan global bağlantısallık indisleri açısından karşılaştırılması ve bu parametrelerin birbirleriyle ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre DEHB ve kontrol grubu arasında yürütücü işlevler, nörolojik silik belirtiler ve global bağlantısallık indisleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Yürütücü işlevlerle nörolojik silik belirtiler arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur. DEHB grubunda da T-DSM-IV-Ö dikkatsizlik ve toplam puanı ile stroop bölüm 5 hata puanı ve toplam T-DSM-IV-Ö puanı ile toplam taşıma puanı arasındaki ilişki gösterilmiştir. DEHB grubunda global bağlantısallık indisleriyle semptom şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kümelenme katsayısı, yerel verimlilik, global verimlilik bağlantısallık indisleriyle yürütücü işlevler arasındaki ilişki gösterilmiştir. Nörolojik silik belirtilerden toplam süre puanıyla global bağlantısallık indisleri arasında ilişki bulunmuştur. Benzer korelasyonlar tüm grupta yapıldığında global bağlantısallık indisleriyle nörolojik silik belirtiler, T-DSM-IV-Ö puanları ve yürütücü işlevler arasında da anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

Çalışmamızda DEHB ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, anne-baba yaşı, aile durumu açısından anlamlı fark yokken sosyoekonomik düzey, anne-baba eğitim durumu açısından anlamlı fark vardı. DEHB grubunun yaş ortalaması $9,02 \pm 1,99$ iken grubun çoğunluğunu %75,6 (31) oranla erkekler oluşturmaktaydı. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından eşleştirildiği için oranlar benzerdi. DEHB grubunun %82,9(34) 'u birleşik görünüm iken diğer görünümünün oranları sırayla %12,2(5)'si dikkat baskın, %4,9(2)'u hiperaktivite baskın olarak bulunmuştur. DEHB gibi nörogelişimsel hastalıkların erkeklerde daha sık olduğu bilinmekte olup literatüre bakıldığında DEHB'nin E/K oranının klinik örnekleme 9/1, toplum örnekleminde ise 3/1 gibi oranda olduğu ve erkeklerde hareketlilik ve davranış problemleri nedeniyle sık başvurudan dolayı klinik örnekleme daha çok görüldüğü düşünülmektedir. Ayrıca toplum merkezli çalışmalarda dikkat eksikliği, klinik örnekleme ise birleşik görünümün daha sık olması da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [14, 16]. Dünya genelinde dikkat eksikliği görünümünün daha sık

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise birleşik görünümün daha sık olduğu gösterilmiştir [17, 381]. DEHB ve sosyoekonomik düzeyle ilişkiye bakıldığında literatürde çoğunlukla sosyoekonomik zorlukların DEHB ile pozitif yönde ilişkisi olduğu bildirilmiştir [382]. Yine aile eğitim düzeyinin, tek ebeveyne sahip olmanın ya da ebeveynlerin işsiz olmasının da risk faktörü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur [23, 383, 384]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise sosyoekonomik düzey ile anne-baba eğitiminin DEHB ile ilişkisiz olduğu bildirilmiş olup literatürde bu konu ile ilgili farklı sonuçlar bildiren çalışmaların da olduğu grlmektedir [385]. Çalışmamızda da yüksek erkek kız oranı, DEHB grubunda düşük sosyoekonomik düzey, anne-baba eğitiminin düşük olması DEHB etiyolojisinde yer alan çevresel ve genetik faktörler açısından literatürle uyumludur. Çalışma popülasyonumuzda birleşik görünümün daha fazla olması sadece dikkat eksikliğinin aileler tarafından göz ardı edilmesi ya da önemli şikyete yol açmaması nedeniyle klinik başvuruların daha çok birleşik görünümde olmasını açıklayabilir.

Yürütücü işlev testlerinden stroop alt testlerine bakıldığında bölüm 1 düzeltme, bölüm 2 düzeltme, bölüm 3 süre, bölüm 3 düzeltme, bölüm 4 süre, bölüm 4 düzeltme, bölüm 4 hata, bölüm 5 süre, bölüm 5 hata ve bölüm 5 düzeltme puanları DEHB grubunda anlamlı olarak daha yüksek ve YBT toplam puanı ise anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuştur. Birçok alışma, DEHB'nin temel semptomlarının yürütücü işlevle ilgili olduğunu göstermiştir [206, 386, 387]. Araştırmalar, DEHB'li bireylerin, DEHB'si olmayan çocuklara göre yürütücü işlev gerektiren nöropsikolojik görevlerde önemli ölçüde daha kötü performans gösterdiğini göstermiştir [206, 388, 389]. Bunlar arasında, özellikle DEHB olan çocuklarda ve yetişkinlerde yanıt inhibisyonunda problem olduğu gösterilmiştir [386, 387]. DEHB'li grupta yapılan bir çalışmada stroop testiyle yanıt inhibisyonuna bakıldığında kontrol grubuna göre daha kötü performans sergiledikleri grlmştir [188]. DEHB olan ocukların, Stroop testi sırasında tipik gelişim gösteren çocuklara göre daha fazla hata gösterdiği gösterilmiştir [390, 391]. Çalışmamız da literatürle uyumlu olarak DEHB'li çocuklarda yanlış davranışın engellenmesini kolaylaştıran ve uygun davranışın seçimini içeren üst düzey bilişsel kontrolde sağlıklı gruba göre zorluk yaşadıkları gösterilmiştir [389].

Çalışmamızda DEHB grubunda PANESS ölçeğinin tüm alt grupları (sağ/sol/toplam taşma, sağ/sol/toplam disritmi, sağ/sol/toplam süre, istemsiz hareket, hata ve toplam yürüyüş ve duruş puanı) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. DEHB'li çocuklarda, taşma hareketlerinin kalıcılığı, disritmi ve ince motor defisitleri gibi motor sistemde çoklu anormallikler tanımlanmıştır [99]. Literatüre baktığımızda silik nörolojik belirtiler DEHB'li çocuklarda yaygındır ve DEHB'de temel eksikliğin davranışsal inhibisyon olduğunu düşünürsek beklenen bir belirti olarak karşımıza çıkmakta ve bu çocuklar sakarlık, sağ sol karıştırma, motor koordinasyonda bozukluğu, tekrarlayan motor hareketlerde yavaşlık gibi belirtiler gösterebilmektedir [61, 93]. DEHB ve SNB ilişkisini inceleyen çalışmalarda taşma hareketlerinin DEHB'li çocuğu sağlıklı gruptan ayırdığı, DEHB'li grupta taşma hareketlerinde artış olduğu, tekrarlayan motor hareketlerde DEHB'li grubun daha yavaş olduğu, DEHB'li grupta disritmi ve hareket hızındaki yavaşlamanın serebellum ve bazal ganglion defisitleriyle ilgili olduğu bulunmuştur [93, 99, 165, 171]. Çalışmamızda da DEHB'li çocuklarda kontrol grubundan farklı olarak motor hareketlerde inhibisyon defisitine bağlı daha fazla taşma, serebellum defisitlerine bağlı daha fazla disritmi, hareketi yaparken daha fazla hata ve istemsiz hareketi içeren daha yüksek toplam yürüyüş ve duruş puanı sergiledikleri ve hareketi yaparken daha uzun sürede yaptıkları bulunmuştur. Tüm bunlar da daha önceki literatüre katkı sağlayarak DEHB'li çocukları kontrol grubundan farklı kılan silik nörolojik belirtilerin önemini hatırlatır niteliktedir.

Global bağlantısallık indisleri açısından baktığımızda kontrol grubunda verimlilik, kümelenme katsayıları ve yerel verimlilik indislerinin daha yüksek, DEHB grubunda ise modülerlik indisinin daha yüksek olarak saptanmıştır. Birçok çalışma, DEHB'nin beyin işlevsel ağları içindeki anormal iletişimden kaynaklandığını göstermiştir [392, 393]. Zihinsel bozukluklarla şekillenen beyin ağının yeniden düzenlenmesi, anormal beyin ağı ayrışmasına ve entegrasyonuna neden olmaktadır [394] . Beyin ağı ayrımı, yerel ağ toplulukları içinde çok modlu bilgilerin işlenmesidir. Ayrıca beyin, bu topluluklar arasında küresel iletişimi sağlayarak işlevsel entegrasyonu teşvik etmektedir [395, 396]. Önceki çalışmalar, DEHB hastalarının sağlıklı gruba kıyasla azalmış fonksiyonel entegrasyon ve beyin ağlarında artan ayrışma sergilediğini göstermiştir [214, 349, 397]. 2013 yılında yapılan bir çalışmada DEHB grubunda sağlıklı gruba göre daha düşük küresel

verimlilik, daha yüksek yerel verimlilik, daha yüksek modülerlik, daha yüksek kümeleme katsayısı olduğu bulunmuştur [349]. Yine yapılan başka bir çalışmada yürütücü işlev görevi esnasında DEHB’de artan yerel kümelenme, azalan global verimlilik tespit edilmiştir. Yerel kümelenmenin artması bozukluğa bağlı tolere edici mekanizma olarak yorumlanmıştır [350]. Çocuklarda yapılan bir EEG çalışması, kontrollerle karşılaştırıldığında, DEHB hastalarının daha düşük global verimlilik sergilediğini ve bunun da etkili neurofeedback tedavilerinden sonra iyileştiğini bildirmiştir [352]. Yine çocuk grubunda yapılan başka bir çalışmada DEHB grubunda global bağlantının daha düşük, kümelenme katsayısının tipik gelişen çocuklara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Kümelenme katsayısının da yerel bağlantılılığın ölçüsü olabileceği, normal gelişimle uyumlu ağların yüksek kümelenme katsayısına karşılık geleceği şeklinde yorumlanmıştır [353]. DEHB’li erkek çocuklarda fMRI ile yapılan başka bir çalışmada yerel etkinliğin artıp global etkinliğin ise azaldığı gösterilerek sonuçlar gelişimsel gecikme ve telafi edici mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır [356]. DEHB’li çocuklarda kontrollere göre sol parietal, frontal ve oksipital kortekslerde global etkinlikte azalma olduğu da başka bir çalışmada gösterilmiştir. DEHB grubu prefrontal-dominant devrede yapısal bağlantıda azalma ve orbitofrontal-striatal devrede artan bağlantı gösterdiği de gösterilerek DEHB hastalarında azalmış küresel etkinliğin gecikmiş bir yapısal olgunlaşmayı yansıtabileceği vurgulanmıştır [357]. Daha küçük yaş grubunda (3-7 yaş) yapılan bir çalışmada DEHB grubunda alfa bandında artan, yüksek verimliliğin beyindeki bilgi transferini bozduğu şeklinde yorumlanmış iki grup arasında DEHB’li çocuklarda artan modülerite beklenirken normal çıkmış bu da çocuklarda tipik modülerlik seviyeleri ile gelişime başladığı gelişim sürecinde artmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır [360]. DEHB’li erkek çocuk ve ergenlerde yapılan başka bir çalışmada, DEHB’li bireylerde artan modülerlik ve düşük küresel verimlilik bulunmuştur. Bu bulgular, DEHB’de farklı beyin alt ağlarının artan ayrışmasını ve azalmış entegrasyonunu göstermektedir [365]. Literatüre baktığımızda DEHB’li çocuklarda fonksiyonel bağlantıdaki farklılıkları değerlendirmek için fMRI kullanan çizge teori çalışmalarda sonuçlar çelişkili olmakla birlikte ortak sonuç; kontrollere kıyasla DEHB’li çocukların modülerliği arttığı, global etkinliğin azaldığı ve yerel verimliliğin arttığı şeklindedir [336, 349, 356, 357, 365]. Bu bulguların yorumu, azalan küresel etkinlik düzeylerinin ve buna bağlı azalan semptom şiddetinin

DEHB'li bireylerde yapısal anormalliklerin varlığı nedeniyle iletişim kaybıyla ilişkili olduğu şeklindedir [246, 356]. Artan yerel etkinlik, daha büyük çocuklarda DEHB tanısı ile ilişkilendirilmiş ve bağlantıdaki defisite karşı arttan koruyucu faktörün bir göstergesi olarak yorumlanmıştır [356, 398]. Daha yüksek küresel verimlilik, verimli bir ağ anlamına gelir. Bir ağ, yalnızca daha fazla sayıda bağlantıya sahip olduğunda ve güçlü bağlara sahip olduğunda verimli olacaktır. Beynin yerel ağı (alt ağları) arasındaki sinaptik plastisite güçlü olduğunda yerel verimlilik yüksek olacaktır. Yüksek kümeleme katsayıları ağ düğümlerinin güçlü bir şekilde bağlı olduğu ve bağlantı kaybının ağ verimliliğini minimum düzeyde etkileyeceği anlamına gelmektedir [399]. DEHB'li çocuklarda verimliliğin düşmesi sağlıklılara göre nörogelişimsel defisite bağlı yapısal anomalilikler nedeniyle bilgi işleme verimliliğindeki azalmayı ve yavaşlığı göstermektedir. Çalışmamızda da anlamlı olarak DEHB grubunda verimlilik düşük olması literatürle uyumludur. Yapılan çalışmalarda en çok araştırılan diğer iki özellik yerel verimlilik ve kümelenme katsayısı da kontrol grubuna göre düşüktür. Önceki bazı literatürlerden farklı olarak çalışmamızda bu parametrelerin düşük olması çalışma grubumuzdaki çocuklarda telafi edici mekanizmaların devreye girmediğini çocuk yaş grubunu (yaş ortalaması: $9,24 \pm 1,83$) almamız nedeniyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. DEHB'li grupta diğer global bağlantısallık indisi olan modülerite düğümlerin alt ağ oluşturabilme yeteneğidir ve beyin ağ organizasyonunda bozulmaya yol açabilmektedir. Ayrıca kontrol grubuna göre yüksek çıkan modülerlik önceki literatürle uyumlu olarak DEHB'li çocuklarda bir bölgeye bilgi geldiğinde diğer bölgelerle koordinasyonun sağlanamayarak inhibitör mekanizmaları devreye sokamamasını yansıtır olabilir.

Yürütücü işlevlerle nörolojik silik belirtiler arasındaki ilişkiye baktığımızda yapılan korelasyon analizinde stroop alt testlerinden klinik olarak da önemli rol oynayan stroop bölüm 4 ve 5 süre, hata ve düzeltme puanlarının toplam taşma, toplam disritmi, toplam yürüyüş ve duruş, toplam süre puanları arttıkça anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Nörolojik silik belirtiler (toplam taşma, disritmi, süre, yürüyüş ve duruş) puanları arttıkça ÇYBT puanlarının anlamlı olarak düştüğü bulunmuştur. PANESS alt ölçeklerinden toplam taşma, toplam süre, toplam yürüyüş ve duruş puanlarının her biriyle stroop bölüm 4 süre, stroop bölüm 5 süre ve stroop bölüm 5 düzeltme puanları arasındaki korelasyonun orta derecededir. Literatüre bakıldığında nörolojik silik belirtiler ile bilişsel performans arasında ilişki ifade

edilmiştir. DEHB’li çocuklarda motor anormallikler sık görülmekle birlikte özellikle motor taşmanın yürütücü işlevlerde yanıt inhibisyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [99, 171, 192]. Yine sağlıklı grupta SNB puanları yüksek olan ergenlerin stroop testlerinde reaksiyon süresinde, interferansta daha yüksek puan ve test doğruluklarında daha düşük puan aldıkları gösterilmiştir [195]. Yine DEHB’li çocuklarda yapılan çalışmalarda yanıt inhibisyonu, planlama gibi yürütücü işlev defisitleri nörolojik silik belirtiler ile ilişkili bulunmuştur [197]. Diğer bir yürütücü işlev testi ÇYBT ise sağ parietal lobla ilgili görsel mekânsal algılamayı değerlendirmektedir. Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada PANESS alt puanlarından yürüyüş ve duruş, toplam süre, ve toplam taşma ile ÇYBT puanı arasında negatif korelasyon saptanmıştır [400]. DEHB dışı tanıda da değerlendirilen ÇYBT puanlarının sağlıklı kardeşlerine göre nörofibromatozis tip 1 tanılı olgularda düşük, PANESS puanlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur [401]. Toplum temelli yedi yaşındaki 35.710 çocuktan alınan verilerin analiz edildiği araştırmada nörolojik silik belirtilerin yürütücü işlevlerin tüm alanlarında daha düşük puanlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [402]. Mostofsky ve ark. yaptığı çalışmada taşma hareketinin yanıt inhibisyonunda da yer alan kortikal sistem immatürasyonu ile ilgili olduğunu düşündüren korelasyonlar bulunmuştur [99]. Ayrıca tekrarlayan motor hareket defisitleri dopaminerjik sistemin disfonksiyonu ile ilişkili olarak inhibisyonu düzenleyememesine bağlı olduğu düşünülmektedir [164]. Taşmanın yaşamın ilerleyen dönemde devam etmesi inhibitör ağların immatürasyonu ile ilgili gözükmemektedir [167]. Çalışmamızda DEHB tanısı olan çocuklarda yürütücü işlevler ve SNB’in korele olması da daha önceki literatüre katkı sağlayarak ortak nörobiyolojik mekanizmalara bağlı olabileceği hipotezlerini destekler niteliktedir.

DEHB grubunda yapılan semptom şiddeti ve yürütücü işlevler korelasyon analizinde T-DSM-IV-Ö dikkatsizlik ve toplam puanı arttıkça bölüm 5 hata puanının azaldığı; T-DSM-IV-Ö toplam puanı arttıkça bölüm 3 düzeltme ve bölüm 5 süre puanlarının azaldığı bulunmuştur. Stroop testi ile yanıt inhibisyonu değerlendirilebilmekte ve klinik pratikte de en sık kullanılan yürütücü işlev testlerinden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Okul öncesi DEHB tanısı olan çocuk yaş grubunda yapılan bir çalışmada tepki ketleme ve çalışma belleği gibi yürütücü işlev parametreleri ile DEHB semptomlarının ilişkisi gösterilmiştir [403]. DEHB’li grupta 2014’te yapılan bir çalışmada inhibitör kontrolün dikkatsizlik şiddeti ile

ilişkili olduğu bulunmuştur [404]. DEHB tanılı erişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada ise DEHB semptomlarının yürütücü işlevler eksiklikleri orta-güçlü şekilde ilişkili ve öngörücü olduğu gösterilmiştir [405]. Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada T-DSM-IV-Ö dikkatsizlik puanı ile ÇYBT arasında pozitif korelasyon saptanırken, stroop testleri ile arasında ilişki saptanmamıştır [400]. Literatürde DEHB semptom şiddetinin yürütücü işlevlerde eksiklikle ilişkili olduğu birçok çalışmada ortaya koyulmuştur. Çalışmamızda yürütücü işlevlerle T-DSM-IV-Ö alt ölçek puanları arasında negatif korelasyon bulunması; nesnel değerlendirilen yürütücü işlev testlerine rağmen semptom şiddetinin ebeveynler tarafından doldurulan ölçeklerle belirlenmesinden dolayı ölçeklerinin yanı sıra doldurularak semptom şiddetinin daha düşük gösterilmesi nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

DEHB grubunda toplam T-DSM-IV-Ö puanı arttıkça toplam taşma puanının azaldığı ve toplam disritmi, süre, yürüyüş ve duruş puanları ile T-DSM-IV-Ö dikkatsizlik ve hiperaktivite puanlarının korele olmadığı bulunmuştur. DEHB'deki temel eksikliğin davranışsal inhibisyon bozukluğu olduğu düşünüldüğünde semptom şiddeti ve nörolojik silik belirtiler arasındaki ilişki kaçınılmazdır. DEHB semptom şiddeti ve nörolojik silik belirtiler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar az sayıdadır. Artan dikkatsizlik motor koordinasyonda daha fazla bozulmaya ilişkili bulunmuştur [161]. Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada T-DSM-IV-Ö dikkatsizlik puanı ile PANESS toplam süre puanı arasında negatif korelasyon, hiperaktivite/dürtüsellik puanı ile toplam taşma arasında pozitif korelasyon bulunmuştur [400]. DEHB tanısı alan 52 çocukla yapılan bir çalışmada semptom şiddeti arttıkça süreli ve süresiz hareketlerde daha fazla sorun yaşadıkları ve hata yaptıkları gösterilmiştir [379]. Cambridge Nörolojik Envanterinin kullanıldığı bir çalışmada nörolojik silik belirtilerden olan disinhibisyon hiperaktivite-dürtüsellik semptomları ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur [406]. Literatüre bakıldığında çalışmamızda da artan dikkatsizlik, hiperaktivite ve semptom şiddeti puanlarıyla PANESS tüm alt puanlarının korele olması beklenmektedir. Çalışmamızda ise taşma ve T-DSM-IV-Ö toplam puanı arasında negatif ilişki bulunmuş diğer nörolojik silik belirtiler ve semptom şiddeti arasında ilişki bulunmamıştır. Klinik olarak semptom şiddeti fazla olan çocuklarda PANESS alt puanlarının daha fazla olduğu gözlemlense de çalışmamızda bu şekilde çıkmamasının nedeni kullandığımız T-DSM-IV-Ö'nün

ebeveynler tarafından doldurulması nedeniyle ölçeğin semptom şiddetini yeterince yansıtmamış olabileceği düşünülmektedir.

Global bağlantısallık indisleriyle yürütücü işlevler arasındaki ilişkiye DEHB tanı değişkenini kontrol ederek baktığımızda verimlilik, kümelenme katsayısı, yerel verimlilik arttıkça stroop bölüm 2 düzeltme puanının azaldığı; yerel verimlilik arttıkça bölüm 2 süre puanı azaldığı ve kümelenme katsayısı arttıkça bölüm 1 süre puanının azaldığı saptanmıştır. Tüm grupta baktığımızda ise benzer sonuçlara ek olarak yerel verimlilik, kümelenme katsayısı ve verimlilik arttıkça stroop testi bölüm 3 ve 4 düzeltme puanının azaldığı, modülerlik arttıkça ise arttığı bulunmuştur. Bu konuda literatür yetersiz olsa da yapılan bazı çalışmalarda özellikle bilişsel görev esnasında çekilen EEG de kümelenme katsayısı ile reaksiyon süresinin DEHB için önemli ölçüde pozitif ilişkili olduğu, kontrol grubu içinse olmadığı ve bu artan kümelenme katsayısının telafi edici mekanizmadan kaynaklanabileceği bulunmuştur [350]. Çoklu ortam öğrenme durumları arasındaki bilişsel yük farklılıklarını test etmek için 34 yetişkin ile multimedya öğrenme görevi esnasında yapılan EEG çalışmasında katılımcıların ilk, ikinci ve üçüncü tekrarlar öğrenme görevleri esnasında kayıt alınmıştır. Çizge teori ile ilgili global bağlantısallık indislerinin kullanıldığı bu çalışmada üçüncü öğrenmede yüksek küresel verimlilik, yerel verimlilik, kümelenme katsayısının ve en yüksek ağ yoğunluğunun olduğu bulunmuştur. Daha fazla sayıda bağlantı, beyin düğümleri arasında güçlü bilgi akışının olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, daha yüksek bir küresel ve yerel verimlilik, daha yüksek sayıda kümeleme katsayısı, daha fazla sayıda yoğun bağlantı (daha yüksek ağ yoğunluğu anlamına gelir) daha az bilişsel yük ile tekrarlanan görevlerde daha fazla öğrenme göstermeyle ilişkili olarak bulunmuştur [399]. Alfa bandındaki aktivite, daha önce DEHB'li bireylerde bozulan işlevler olan yanıt inhibisyonu ve bilgi işleme ile ilişkilendirilmiş ve atipik popülasyonlarda artan küresel verimliliğin aşırı aktif fonksiyonel entegrasyonu yansıttığı ve beyindeki bilgi transferini bozarak karmaşık bilişsel işlevleri engelleyebileceği söylenmiştir [361-363]. Sağlıklı erişkin yaş grubunda yürütücü işlevlerden çalışma belleğini ve parmak sıralama sırasında motor becerileri global bağlantısallık indisleri açısından değerlendirmek için yapılan fMRI çalışmasında yerel verimliliğin motor görev için, entegrasyon göstergesi olan global verimliliğin çalışma belleği için daha önemli olduğu ifade edilmiştir. Dinlenme sırasında komşu düğümlerin birbirine ne kadar

bağlı olduğunun bir ölçüsü olan yerel verimliliğin hem motor görev hem de yürütücü işlev testi sırasında dinlenme anına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Görev esnasında ise yerel verimliliğin azalması görevle alakasız bağlantıların budandığını ve bir düğümdeki ağların komşu ağlardan bağımsız birbirine bağlandığını gösterdiği ifade edilmiştir. Ayrıca yanıt doğruluğunun daha düşük yerel verimlilik, daha düşük modülerlik ve daha yüksek küresel verimlilikle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu ağ organizasyonundaki bu değişiklikler, ayrışma ve entegrasyon arasında optimal bir denge sağlamak için değişen bilişsel taleplerle karşı karşıya kaldığında, insan beyninin seçici ve uyarlanabilir bir şekilde yeniden yapılandırma yeteneğinin altını çizmektedir [341]. DEHB tanısı alan 51 çocuk ve ergen ile 50 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada DEHB'li grupta azalan global etkinlik stroop ile değerlendirilen yürütücü işlev eksiklikleriyle ilişkilendirilmiştir [407]. DEHB'li çocuklarda modülerliğin artıp, küresel verimliliğin azalması ve yerel verimliliğin artması DEHB'li çocukların tipik gelişen çocuklara kıyasla ayrışmanın arttığını ve entegrasyonun azaldığını göstermektedir [336, 349, 356, 357, 365]. Artan ayrıştırma, alt ağlardaki hiperbağlantı nedeniyle yerel bilgilerin etkili bir şekilde işlenmediğini gösterir. Bu, oldukça düşük seviyeli bilişsel işlevler için bile işlem hızını etkileyebilmektedir. Azalan entegrasyon, bir ağın, üst düzey bilişsel işlevler için çok önemli olan, verimsiz iletişim gösterdiğini gösteren bir parametredir. Bu, DEHB'li bireylerde yaygın olarak bozulan bir dizi bilişsel yetenek olan yürütücü işlevi içermektedir [364, 408]. Herhangi bir psikiyatrik ya da nörolojik hastalığı olmayan sağlıklı popülasyonda yapılan bir nörogörüntüleme çalışmasında kümelenme katsayısı, global verimlilik ve yerel verimlilik bağlantısallık parametrelerinden hiçbirinin davranışsal yürütücü işlev puanlarıyla ilişkisi saptanmamıştır. Aynı çalışmada bakılan bölgesel topolojik özellikler ise yürütücü işlevlerle ilişkili bulunarak frontal korteksin yürütücü işlev görevlerinde davranışsal performansında önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır [409]. Erişkin grupta yapılan çalışma belleğini n geri testi ile değerlendiren bir çalışmada tüm yaş gruplarında düşük yerel verimliliğin çalışma belleğinde daha iyi performansa karşılık geldiği; artan küresel verimliliğin erişkinlerde belleğinde yüksek işlevsellikle, daha yaşlılarda ise düşük çalışma belleği ile ilişkilendirildiği bulunmuştur. Görev sırasında dağıtılmış beyin ağlarındansa kümelenmiş beyin ağlarının davranışsal performansı kolaylaştırdığı şeklinde yorumlanmıştır [410]. Literatürle uyumlu olarak stroop alt

testlerinde daha düşük puanların (daha kısa süre ve daha doğru yanıtlar) ağ verimliliğin arttıkça muhtemelen bilgi işleme hızı ve verimliliğinin artmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca artan modülerliğin alt ağlar oluşturarak ve oluşan modüller arasında iletişimsizlikle ilgili olduğu düşünülürse modülerliğin artması yanıt inhibisyonunu sağlayamayacağından stroop alt testleriyle pozitif korelasyonu açıklayabilir.

DEHB grubunda global bağlantısallık indisleri ve semptom şiddeti açısından bakıldığında ise verimlilik, kümelenme katsayısı, modülerlik, yerel verimlilik ile semptom şiddeti arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır. Tüm grupta bakıldığında ise T-DSM-IV-Ö dikkatsizlik puanlarıyla modülerlik arasında pozitif, hiperaktivite puanlarıyla verimlilik arasında negatif, T-DSM-IV-Ö toplam puanları ile verimlilik, kümelenme katsayısı arasında negatif, modülerlik arasında pozitif zayıf anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. DEHB'li erkek çocuklarda yürütücü işlevler, semptom şiddetiyle ağ özellikleri ilişkisini incelemek için yapılan bir çalışmada tüm katılımcıların DEHB değerlendirme puanlarının kümelenme katsayısı ile pozitif ilişkili olduğu ama yalnızca DEHB grubunda ele alındığında ise ilişkili olmadığı bulunmuştur [350]. Yakın zamanda 8-17 yaş grubunda yapılan fMRI çalışmasında DEHB'li grupta global bağlantının ve kümelenme katsayısının tipik gelişen çocuklara göre daha düşük olduğu ve tanı puanı ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Kümelenme katsayısının optimal ağlarda yani birçok yerel bağlantıya sahip ağlarda daha yüksek olacağı ve yerel bağlantılılığı yansıttığı vurgulanmıştır. Daha düşük kümelenme katsayısı ağlarda daha fazla rastgeleliği yansıttığından daha fazla DEHB tanısı skoruyla ilişkilendirilmiştir [353]. DEHB'li erkek çocuklarda kontrol grubuna göre bölgesel global etkinliği karşılaştıran bir çalışmada sol parietal, frontal ve oksipital kortekslerde global etkinlikte azalmanın bilgi işlemede yetersizliği ve dikkat ağlarının kilit bölgeleri olduğundan dikkatsizliği açıkladığı gösterilmiştir. DEHB grubu prefrontal-dominant devrede yapısal bağlantıda azalma ve orbitofrontal-striatal devrede artan bağlantı gösterdiği ve bu değişikliklerin sırasıyla dikkatsizlik ve hiperaktivite/dürtüsellik semptomları ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur [357]. 2018 yılında yapılan bölgesel değişikliklerin de değerlendirildiği DEHB'li çocuklar ve sağlıklı grubu karşılaştıran bir çalışmada DEHB'li grupta azalan global etkinlik hiperaktivite semptomlarının şiddetiyle ilişkilendirilmiştir. Azalan entegrasyon ve ayrışmanın DEHB'de uygunsuz

davranışların engellenmesinde zorluğa yol açarak hiperaktivite ve dürtüselliği arttırabileceği ifade edilmiştir [407]. DEHB tanısı alan olan 52 ilaç kullanmamış çocukta artan alfa bandındaki global verimlilik, artan dikkatsizlik semptom şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Literatürden farklı olan bu sonuç DEHB grubunun, bilişsel ve davranışsal işlevsellik için yardımcı olamayacak kadar yüksek ve aslında zararlı olan küresel verimlilik düzeylerine sahip oldukları şeklinde açıklanmıştır [360]. DEHB grubunda azalan global verimlilik, yerel verimlilik, kümelenme katsayısı ve artan modüleritenin semptom şiddetiyle anlamlı ilişkisi bulunmamasına rağmen tüm grupta modülerliğin arttıkça dikkatsizliğin artması, global verimliliğin azaldıkça hiperaktivite semptomunun artması, toplam T-DSM-IV-Ö puanının global verimlilik ve kümelenme katsayısı arttıkça azalması, modülerliğin arttıkça artması literatürle ve önceki nörogörüntüleme çalışmalarıyla uyumlu gözükmemektedir. DEHB semptom şiddetiyle olan bu ilişki önceki literatüre katkı sağlayarak semptomlara nörobiyolojik pencereden bakmamızı sağlamakla birlikte, semptom şiddetini daha nesnel değerlendirerek ve DEHB görünimleri de kendi içinde sınıflayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Global bağlantısallık indisleriyle nörolojik silik belirtiler arasındaki ilişkiye baktığımızda; kümelenme katsayısı ve yerel verimliliğin arttıkça toplam sürenin azaldığı bulunmuştur. Tüm grupta yapılan korelasyon analizinde verimlilik, kümelenme katsayısı, yerel verimlilik arttıkça taşma puanı ve toplam sürenin azaldığı; modülerliğin arttıkça toplam süre ve toplam yürüyüş ve duruş puanlarının arttığı, verimlilik ve kümelenme katsayısı arttıkça toplam yürüyüş ve duruşun azaldığı saptanmıştır. Daha önceki literatürde global bağlantısallık indisleriyle nörolojik silik belirtiler ilişkisini inceleyen nörogörüntüleme çalışmaları olmadığından bu bulgu fonksiyonel bağlantısallığı gösteren fMRI ve motor hareketlerle ilgili yapılmış çalışmalarla tartışılacaktır. DEHB'de dinlenme durumunu inceleyen çalışmalar fronto-striatal-serebellar işlev bozukluğu hipotezlerine odaklanmıştır [125, 224]. Daha sonraki çalışmalar da striatum ile serebellum arasında ve serebellumun kendi içindeki anormal bağlantıya ve serebellumun fronto-striatal fonksiyonu modüle ettiğini vurgulayarak DEHB'de hem yapısal hem de fonksiyonel serebellar anormalliklere işaret etmektedir [229-235]. Eylem kontrolü, planlanması ve motor yanıt inhibisyonunda kortikal, bazal gangliyonlar ve serebellumun rolünün olduğu belirtilmiştir [139]. Silik nörolojik

belirtilerin ise duyuşal ve motor kortikal sistemler arasındaki entegrasyondaki bozukluklar ya da bazal ganglionlar ve limbik sistem gibi subkortikal alanların nöronal devrelerindeki bozuklukları yansıttığı ileri sürölmüştür [97]. Zamanlanmış aktivitelelerin yavaşlığı frontostriatal ağlar, serebellum ve bazal ganglion ile ilgiliyken; taşma motor ve premotor devrelerdeki eksiklikten kaynaklanmakta ve kortikal sistem immatürasyonu ile ilgili gözökmektedir [99, 139, 164]. DEHB’li olup da sağ elini kullanan çocuklarda sağ el parmak sıralama görevi esnasında sol primer ve premotor kortekste daha az aktivasyonun daha fazla taşmayla ilişkili olduğı gösterilmiştir [272]. Yine DEHB’li çocuklarda parmak sıralama görevi esnasında kontralateral primer korteks ve süperior pariyetal kortekste daha az aktivasyon gösterdikleri bulunmuştur [267]. Global bağlantısallık indisleri ve çizge teorisi ile ilgili nörolojik silik belirtiler literatürü olmasa da motor öğrenme ile ilgili olan çalışmalar vardır. Bu çalışmalardaki ortak fikir motor görev esnasında bölge hareketi ile ilgili ağların ayrışmasının artması lehinedir [411, 412]. Yine, görsel-uzaysal dikkat sırasında benzer bir soruyu araştıran bir çalışma, görev sırasında ağlar arasında entegrasyonun arttığını ve artan entegrasyonun daha yüksek davranışsal doğrulukla ilişkili olduğunu bulmuştur [413]. Sağlıklı popölasyonda yapılan yürütücü işlemlerle motor testi global bağlantısallık indisleri açısından karşılaştıran bir çalışmada parmak sıralama görevi esnasında ortaya çıkan düşük yerel verimlilik daha iyi performansla ilişkili bulunmuştur. Modülerliğin motor görev esnasında değişmese de tepki sürelerindeki değişkenlik ve daha zayıf performansla ilişkili bulunmuştur [341]. Literatürde gelişimsel koordinasyon bozukluğu olan 8-10 yaş arası çocuklarda görsel motor defisitleri global bağlantısallık indisleriyle inceleyen bir çalışmaya rastlanmış ve gelişimsel koordinasyon bozukluğu olanların kümelenme katsayısında, küresel ve yerel verimlilikte düşüşler bulunmuştur. Bu düşüşler de zayıf görsel motor izleme ile ilişkili olarak saptanmıştır [414]. Çalışmamızda tanı değişkeni kontrol edilerek uygulanan parsiyel korelasyon analizinde kümelenme katsayısı ve yerel verimliliğin artması çocukların daha yoğun, daha işlevsel, daha fazla sayıda bağlantı içeren ağlara sahip olması anlamına geleceğinden bilgi işleme verimliliğini arttırarak hem öğrenmeyi kolaylaştırması hem de daha iyi dikkat sağlaması nedeniyle hareketi daha kısa sürede yapmalarını açıklayabilir. Tüm grupta da benzer mekanizmayla verimlilik, kümelenme katsayısı, yerel verimliliğin artması toplam sürenin azalmasını açıklayabilir. Ayrıca ağ verimliliğinin artması ağın diğer ağlarla

bağlantısının da artmasını gösterdiğinden verimlilik, kümelenme katsayısı ve yerel verimlilik arttıkça kortikal inhibitör mekanizmalar daha iyi çalışacağından bu çocuklarda taşma puanında düşmeye sebep olabileceği düşünülmektedir. Verimlilik ve kümelenme katsayısının artması ağ bağlantısalılığı ile ilişkili olduğundan hareketi yaparken istemsiz hareket ve hatalardan oluşan toplam yürüyüş ve duruş puanlarının azalmasını açıklayabilir. Modülerliğin arttıkça alt ağlar arası iletişimin azalmasından dolayı bir hareketi yaparken hareket kontrolü sağlayan devrelerde hareketin ince ayar sağlanamamasından dolayı toplam süre ve toplam yürüyüş ve duruş puanlarının arttığı düşünülmektedir. Çalışmamızın sonucunun daha önceki literatüre nörolojik silik belirtilere global bağlantısallık perspektifinden bakarak katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda yapılan aşamalı regresyon analizinde stroop testlerinden bölüm 2 hata, bölüm 3 düzeltme, bölüm 5 düzeltme, kümelenme katsayısı, yerel verimlilik, taşma ve toplam yürüyüş ve duruş birlikte değerlendirildiğinde de stroop bölüm 2 hata, bölüm 3 düzeltme, bölüm 5 düzeltme ve kümelenme katsayısının DEHB'yi kontrol grubundan daha iyi ayırdığı gösterilmiştir. DEHB'de mevcut modeller genellikle fonksiyonel beyin anormalliklerinin DEHB semptomlarının altında yattığını ve genetik, çevresel riskler faktörleriyle birlikte semptomların ortaya çıktığını göstermektedir [415-417]. Ama sonuçlar mevcut çalışmaların kesitsel, vaka kontrol çalışması olması nedeniyle fonksiyonel beyin anormalliklerinin DEHB semptomlarının ikincil sonuçları da olabileceğinden karmaşıktır [418-420]. Geleneksel EEG yöntemlerini kullanan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, alfa gücündeki farklılıkların, DEHB'li çocuklar ve yetişkinleri, sağlıklı gelişenlerden ayırt ettiğini göstermektedir [291, 421-423]. Ayrıca bir dönem artmış TBR de DEHB'de tanı aracı olarak kabul edilmiştir [301]. Ayrıca, dinlenme sırasında posterior singulat ve medial prefrontal korteksler (DMN'nin ana bileşenleri) arasında daha düşük fonksiyonel korelasyon, yanıt hazırlığı sırasında talamus ve prefrontal bölgeler arasında daha düşük bağlantı ve ödül işlemede yer alan prefrontal korteks alanlarındaki düşük aktivasyonların DEHB'lileri kontrolden ayırt edebileceği ifade edilmiştir [424-426]. DMN bağlantısının, DEHB'nin birleşik alt tipine sahip çocukları tipik gelişen çocuklardan en fazla ayırt edebildiği, frontoparyetal ağ ve serebellar bağlantısının, dikkatsiz alt tipi olan çocukları tipik gelişen çocuklardan en fazla ayırt edebildiği gösterilmiştir [332]. Bağlantısallık indisleriyle yapılan

Çalışmalarda birlikte ele alındığında, bu çalışmaların orta çocukluk ve ergenlik döneminde DEHB olan çocuklarda tipik gelişenlere göre segregasyonun arttığını ve entegrasyonun azaldığını göstermektedir [336, 341, 365]. Bu entegrasyon/ayrılma, sağlıklı genç yetişkinlerde, preklinik Alzheimer hastalığında, dinlenme ağlarını daha iyi anlamak için çalışmalarda kullanılmıştır [341, 427, 428]. Erken ocukluk döneminde DEHB belirtilerine ilişkin ebeveyn bildirimi; normotif davranışlardan semptomları ayırmak zor olacağından daha güvenilirdir. Bu nedenle amaç, artan dikkatsizlik ve hiperaktivite gibi DEHB semptomatolojisinin nrl belirteçlerini belirlemektir. Özellikle, ağ organizasyonunu anlamak için matematiksel bir ereve kullanan çizge teorisi yöntemlerinin, tipik ve atipik popülasyonlarda beyin bağlantısı anlayışını geliştirmek için özellikle yararlı olduğu kanıtlanmıştır [429-432]. Mevcut tanı kriterlerini tamamlamak için DEHB'nin biyolojik göstergelerini geliştirmek, özellikle erken çocukluk döneminde tanıyı netleştirmek için faydalı olacaktır. Bizim alışmamızda kümelenme katsayısının DEHB'li grubu ayırt etmede en önemli global bağlantısallık değeri olarak karşımıza çıkmasının literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

5.SONUÇ ve ÖNERİLER

Araştırmamızda DEHB tanısı olan çocukların sağlıklı grupla nörolojik silik belirtiler, yürütücü işlevler ve dinlenme anında çekilen qEEG parametrelerinden çizge teorisi ile elde edilen global bağlantısallık indisleri açısından karşılaştırılması ve bu parametrelerin birbirleriyle ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre DEHB ve kontrol grubu arasında yürütücü işlevler, nörolojik silik belirtiler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayrıca global bağlantısallık indislerinden global verimlilik, yerel verimlilik, kümelenme katsayısının kontrol grubunda ve modülerliğin ise DEHB grubunda anlamlı yüksek olduğu ve bu sonucun beyin ağlarında artan ayrışma ve azalan entegrasyonu yansıttığı düşünülmüştür.

Yürütücü işlevlerle nörolojik silik belirtiler arasında da anlamlı ilişki ortak nörobiyolojik mekanizmalardan kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

Global bağlantısallık indisleriyle yürütücü işlevler arasındaki ilişkiye baktığımızda stroop alt testlerden bazılarında süre, düzeltme puanlarının verimlilik, kümelenme katsayısı, yerel verimlilik arttıkça azaldığı; modülerlik arttıkça ise arttığı görülmüştür. DEHB'li çocuklara azalan ağ verimliliğinin ve artan ayrışmanın bilgi akışını azalttığı bu nedenle yürütücü işlev defisitlerine yol açtığı düşünülmüştür.

Nörolojik silik belirtilerden toplam süre puanıyla kümelenme katsayısı ve yerel verimlilik arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Tüm katılımcılara bakıldığında ise nörolojik silik belirtilerden ise toplam taşıma puanıyla verimlilik, kümelenme katsayısı ve yerel verimlilik arasında negatif; toplam süre ile verimlilik, kümelenme katsayısı ve yerel verimlilik arasında negatif, modülerlik arasında pozitif; toplam yürüyüş ve duruş puanları ile verimlilik, kümelenme katsayısı arasında negatif, modülerlik arasında pozitif zayıf anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular ağ verimliliğinin azalıp, ayrışmanın artarak ağlar arası bilgi akışının azalmasının çocuklarda nörolojik silik belirtilerin altında yatan nörobiyolojik mekanizmayı aydınlatmaya yarayabilir.

Çalışmamızda DEHB’li çocuklarda kümelenme katsayısının önemli bir global bağlantısallık parametresi olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde DEHB’de nörolojik silik belirtiler ve non-invaziv, kolay, ağ bağlantısallığını değerlendirebileceğimiz qEEG’nin tanı, tedavi ve takipte klinik pratikte daha sık yer almasına katkı sağlayabileceğimizi düşünmekteyiz. Çalışmamızın sonucunun daha önceki literatüre nörolojik silik belirtilere global bağlantısallık perspektifinden bakarak katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

5.1.Çalışmanın Üstünlükleri ve Sınırlılıkları

Çalışmamız DEHB tanısı olan çocuklarda nörolojik silik belirtileri qEEG nörogörüntüleme yöntemi kullanarak çizge teorisi ile global bağlantısallık indisleri açısından değerlendiren ilk çalışmadır.

Literatürde qEEG çalışmalarına bakıldığında örneklemin genelde daha küçük tutularak ilaç kullananlarında yer aldığını görmekteyiz. Çalışmamız yeni tanı alan daha önce ilaç kullanmamış çocuklardan oluşmasına rağmen önceki çalışmalarla benzer ve daha yüksek örneklem büyüklüğüne sahipti. İlaç kullanmamış çocukları olarak medikal tedavinin bağlantısallığı etkilemesine müsaade edilmemiştir. Ayrıca global bağlantısallığı araştıran çoğu çalışma fMRI yöntemiyle yapıldığından DEHB’li çocukların sabit durması zor olacağından hareketlilik dinlenme durumunu etkileyebilmektedir. Diğer yapılan çalışmalardan farklı qEEG kullanarak çocukların daha rahat olması ve hareketliliği minimuma indirmeyi hedeflememiz de diğer üstünlüğümüzdü.

Çalışmamızın kesitsel olması, sadece dinlenme anında qEEG çekilmesi, DEHB alt görünümüne göre de nörobiyolojik mekanizmaları aydınlatmak için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip olmaması, çocukların zekâ seviyelerinin ölçülmemesi ve semptom şiddetinin sadece ebeveynlerin doldurduğu ölçekle değerlendirilmesi kısıtlılıklarıdır.

Bu konuda prospektif, daha geniş ve DEHB alt görünümünün de dâhil edildiği, görev ve dinlenme anında çekilen qEEG’ler ile bölgeler arası da verimliliğin nasıl değiştiğine dair yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Edition, F., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Am Psychiatric Assoc, 2013. **21**: p. 591-643.
2. Shaw, M., et al., *A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment*. BMC medicine, 2012. **10**(1): p. 1-15.
3. Kim, R.K. and A.R. Abright, *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook, | Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook, Andrés Martin, Fred R. Volkmar (Eds.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia:(2007), p. 1062, \$199.00 (hardcover)*. 2008, Elsevier.
4. Barkley, R.A. and H. Peters, *The earliest reference to ADHD in the medical literature? Melchior Adam Weikard's description in 1775 of "attention deficit"(Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis)*. Journal of attention disorders, 2012. **16**(8): p. 623-630.
5. Ferlini, A. and M. Neri, *ADHD and Its Many Associated Problems*. European Journal of Human Genetics, 2016. **24**(1): p. 151-151.
6. Tansey, E., *The life and works of Sir Alexander Crichton, FRS (1763-1856): a Scottish physician to the Imperial Russian Court*. Notes and records of the Royal Society of London, 1984. **38**(2): p. 241-259.
7. Stubbe, D.E., *Attention-deficit/hyperactivity disorder overview: Historical perspective, current controversies, and future directions*. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, 2000. **9**(3): p. 469-479.
8. GF, S., *The Goulstonian Lectures on some abnormal psychical conditions in children: Lecture I*. The Lancet, 1902. **159**(4102): p. 1008-1012.
9. Clements, S.D., *Minimal brain dysfunction in children: Terminology and identification: Phase one of a three phase project*. Vol. 55. 1966: US Department of Health, Education and Welfare.
10. Lange, K.W., et al., *The history of attention deficit hyperactivity disorder*. ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders, 2010. **2**(4): p. 241-255.
11. Mukaddes, N.M., *Yaşam boyu dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve eşlik eden durumlar*. 2015: Nobel Tıp.
12. Birliği, A.P., *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, üçüncü baskı (gözden geçirilmiş form)(DSM-III-R)*. Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington. Çeviren E Köroğlu, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1987.
13. American Psychiatric Association, A., *DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 1994, Washington, DC: American Psychiatric Association.
14. Polanczyk, G., et al., *The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis*. American journal of psychiatry, 2007. **164**(6): p. 942-948.
15. Polanczyk, G. and L.A. Rohde, *Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan*. Current opinion in psychiatry, 2007. **20**(4): p. 386-392.
16. Willcutt, E.G., *The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review*. Neurotherapeutics, 2012. **9**(3): p. 490-499.
17. Ercan, E.S., et al., *Is the prevalence of ADHD in Turkish elementary school children really high?* Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 2015. **50**(7): p. 1145-1152.
18. Ercan, E.S., et al., *The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T)*. Nordic journal of psychiatry, 2019. **73**(2): p. 132-140.

19. Ercan, E.S., et al., *Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study*. Child and adolescent psychiatry and mental health, 2013. **7**(1): p. 1-10.
20. Faraone, S.V., J. Biederman, and E. Mick, *The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies*. Psychological medicine, 2006. **36**(2): p. 159-165.
21. Milberger, S., et al., *Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction*. Biological psychiatry, 1997. **41**(1): p. 65-75.
22. Faraone, S.V., et al., *Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1313-1323.
23. Faraone, S.V. and J. Biederman, *Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 1998. **44**(10): p. 951-958.
24. Sprich, S., et al., *Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2000. **39**(11): p. 1432-1437.
25. Gizer, I.R., C. Ficks, and I.D. Waldman, *Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review*. Human genetics, 2009. **126**(1): p. 51-90.
26. Faraone, S. and J. Biederman, *Pathophysiology of attention deficit hyperactivity disorder*. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress, 2002: p. 577-596.
27. Spencer, T.J., et al., *Novel treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children*. Journal of Clinical Psychiatry, 2002. **63**: p. 16-22.
28. Oades, R.D., et al., *The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: evidence for dopaminergic, noradrenergic and interactive roles*. Developmental Science, 2005. **8**(2): p. 122-131.
29. Prince, J., *Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update*. Journal of clinical psychopharmacology, 2008. **28**(3): p. S39-S45.
30. Oades, R.D., et al., *The influence of serotonin-and other genes on impulsive behavioral aggression and cognitive impulsivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Findings from a family-based association test (FBAT) analysis*. Behavioral and Brain Functions, 2008. **4**(1): p. 1-14.
31. Olijslagers, J., et al., *Modulation of midbrain dopamine neurotransmission by serotonin, a versatile interaction between neurotransmitters and significance for antipsychotic drug action*. Current Neuropharmacology, 2006. **4**(1): p. 59-68.
32. Del Campo, N., et al., *The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2011. **69**(12): p. e145-e157.
33. Pliszka, S.R., *The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1385-1390.
34. Madras, B.K., G.M. Miller, and A.J. Fischman, *The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1397-1409.
35. Castellanos, F.X., et al., *Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Jama, 2002. **288**(14): p. 1740-1748.
36. Ellison-Wright, I., Z. Ellison-Wright, and E. Bullmore, *Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis*. BMC psychiatry, 2008. **8**(1): p. 1-8.
37. Valera, E.M., et al., *Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2007. **61**(12): p. 1361-1369.

38. Frodl, T. and N. Skokauskas, *Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2012. **125**(2): p. 114-126.
39. Batty, M.J., et al., *Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: a structural magnetic resonance imaging study*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2010. **49**(3): p. 229-238.
40. van Ewijk, H., et al., *Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2012. **36**(4): p. 1093-1106.
41. Cortese, S., et al., *Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies*. American Journal of Psychiatry, 2012. **169**(10): p. 1038-1055.
42. Hart, H., et al., *Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects*. JAMA psychiatry, 2013. **70**(2): p. 185-198.
43. Shaw, P., et al., *Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2013. **74**(8): p. 599-606.
44. Rubia, K., et al., *Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHD*. American Journal of Psychiatry, 2005. **162**(6): p. 1067-1075.
45. Vaidya, C.J., et al., *Altered neural substrates of cognitive control in childhood ADHD: evidence from functional magnetic resonance imaging*. American Journal of Psychiatry, 2005. **162**(9): p. 1605-1613.
46. Plichta, M.M., et al., *Neural hypo-responsiveness and hyper-responsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2009. **65**(1): p. 7-14.
47. Shaw, P., et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation*. Proceedings of the national academy of sciences, 2007. **104**(49): p. 19649-19654.
48. Shaw, P., et al., *Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2012. **72**(3): p. 191-197.
49. Shaw, P., N. Gogtay, and J. Rapoport, *Childhood psychiatric disorders as anomalies in neurodevelopmental trajectories*. Human brain mapping, 2010. **31**(6): p. 917-925.
50. Coghill, D.R., S. Seth, and K. Matthews, *A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models*. Psychological medicine, 2014. **44**(9): p. 1989-2001.
51. Willcutt, E.G., et al., *Recent developments in neuropsychological models of childhood psychiatric disorders*, in *Biological child psychiatry*. 2008, Karger Publishers. p. 195-226.
52. Sonuga-Barke, E.J. and E. Taylor, *ADHD and hyperkinetic disorder*. Rutter's child and adolescent psychiatry, 2015: p. 738-756.
53. Froehlich, T.E., et al., *Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder*. Current psychiatry reports, 2011. **13**(5): p. 333-344.
54. Grizenko, N., et al., *Relation of maternal stress during pregnancy to symptom severity and response to treatment in children with ADHD*. Journal of Psychiatry and Neuroscience, 2008. **33**(1): p. 10-16.
55. Nigg, J.T., et al., *Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at*

- population-typical exposure levels. *Journal of child psychology and psychiatry*, 2010. **51**(1): p. 58-65.
56. von Stauffenberg, C. and S.B. Campbell, *Predicting the early developmental course of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder*. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 2007. **28**(5-6): p. 536-552.
 57. Sonuga-Barke, E.J. and J.M. Halperin, *Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: potential targets for early intervention?* *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2010. **51**(4): p. 368-389.
 58. Biederman, J., et al., *Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study*. *The Journal of clinical psychiatry*, 2012. **73**(7): p. 577.
 59. Campbell, S.B., D.S. Shaw, and M. Gilliom, *Early externalizing behavior problems: Toddlers and preschoolers at risk for later maladjustment*. *Development and psychopathology*, 2000. **12**(3): p. 467-488.
 60. Lahey, B.B., et al., *Instability of the DSM-IV subtypes of ADHD from preschool through elementary school*. *Archives of general psychiatry*, 2005. **62**(8): p. 896-902.
 61. Sonuga-Barke, E.J., et al., *Varieties of preschool hyperactivity: multiple pathways from risk to disorder*. *Developmental Science*, 2005. **8**(2): p. 141-150.
 62. Lahey, B.B. and E.G. Willcutt, *Predictive validity of a continuous alternative to nominal subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder for DSM-V*. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 2010. **39**(6): p. 761-775.
 63. Willoughby, M.T., *Developmental course of ADHD symptomatology during the transition from childhood to adolescence: a review with recommendations*. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2003. **44**(1): p. 88-106.
 64. Drabick, D.A., K.D. Gadow, and J. Sprafkin, *Co-occurrence of conduct disorder and depression in a clinic-based sample of boys with ADHD*. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2006. **47**(8): p. 766-774.
 65. Edbom, T., et al., *Long-term relationships between symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and self-esteem in a prospective longitudinal study of twins*. *Acta paediatrica*, 2006. **95**(6): p. 650-657.
 66. Molina, B.S. and W.E. Pelham Jr, *Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD*. *Journal of abnormal psychology*, 2003. **112**(3): p. 497.
 67. Chronis-Tuscano, A., et al., *Very early predictors of adolescent depression and suicide attempts in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Archives of general psychiatry*, 2010. **67**(10): p. 1044-1051.
 68. Adler, L.A., *Clinical presentations of adult patients with ADHD*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004. **65**: p. 8-11.
 69. Jensen, C.M. and H.-C. Steinhausen, *Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study*. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2015. **7**(1): p. 27-38.
 70. Taurines, R., et al., *Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder*. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2010. **2**(4): p. 267-289.
 71. Erskine, H.E., et al., *Long-term outcomes of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis*. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2016. **55**(10): p. 841-850.
 72. Jacob, C.P., et al., *Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center*. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 2007. **257**(6): p. 309-317.

73. Seixas, M., M. Weiss, and U. Müller, *Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder*. Journal of psychopharmacology, 2012. **26**(6): p. 753-765.
74. Pliszka, S., *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2007) Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. **46**: p. 894-921.
75. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, S.C.o.Q.I. and Management, *ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents*. 2011, American Academy of Pediatrics Elk Grove Village, IL, USA. p. 1007-1022.
76. SIGN, G., *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*. Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people: A national clinical guideline, 2009. **112**.
77. Taylor, E., et al., *European clinical guidelines for hyperkinetic disorder—first upgrade*. European child & adolescent psychiatry, 2004. **13**(1): p. i7-i30.
78. Stahl, S.M., *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 2021: Cambridge university press.
79. Banaschewski, T., et al., *Long-acting medications for the hyperkinetic disorders*. European child & adolescent psychiatry, 2006. **15**(8): p. 476-495.
80. Aagaard, L. and E.H. Hansen, *The occurrence of adverse drug reactions reported for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in the pediatric population: a qualitative review of empirical studies*. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2011. **7**: p. 729.
81. Graham, J., et al., *European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD*. European child & adolescent psychiatry, 2011. **20**(1): p. 17-37.
82. Hanwella, R., M. Senanayake, and V. de Silva, *Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis*. BMC psychiatry, 2011. **11**(1): p. 1-8.
83. Webster-Stratton, C.H., M.J. Reid, and T. Beauchaine, *Combining parent and child training for young children with ADHD*. Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology, 2011. **40**(2): p. 191-203.
84. Montoya, A., F. Colom, and M. Ferrin, *Is psychoeducation for parents and teachers of children and adolescents with ADHD efficacious? A systematic literature review*. European psychiatry, 2011. **26**(3): p. 166-175.
85. Sonuga-Barke, E.J., et al., *Parent-based therapies for preschool attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled trial with a community sample*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2001. **40**(4): p. 402-408.
86. Sayal, K., et al., *Protocol evaluating the effectiveness of a school-based group programme for parents of children at risk of ADHD: the 'PArnts, Teachers and CHildren WORKing Together (PATCHWORK)' cluster RCT protocol*. BMJ open, 2012. **2**(5): p. e001783.
87. Griggs, M.S. and A.Y. Mikami, *Parental attention-deficit/hyperactivity disorder predicts child and parent outcomes of parental friendship coaching treatment*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2011. **50**(12): p. 1236-1246.
88. Halperin, J.M. and D.M. Healey, *The influences of environmental enrichment, cognitive enhancement, and physical exercise on brain development: can we alter*

- the developmental trajectory of ADHD?* Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2011. **35**(3): p. 621-634.
89. Halperin, J.M., A.-C.V. Bédard, and J.T. Curchack-Lichtin, *Preventive interventions for ADHD: a neurodevelopmental perspective*. Neurotherapeutics, 2012. **9**(3): p. 531-541.
 90. Corkum, P., N. Corbin, and M. Pike, *Evaluation of a school-based social skills program for children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Child & Family Behavior Therapy, 2010. **32**(2): p. 139-151.
 91. Abikoff, H., et al., *Remediating organizational functioning in children with ADHD: immediate and long-term effects from a randomized controlled trial*. Journal of consulting and clinical psychology, 2013. **81**(1): p. 113.
 92. Safren, S.A., *Cognitive-behavioral approaches to ADHD treatment in adulthood*. Journal of clinical Psychiatry, 2006. **67**: p. 46.
 93. Dickstein, D.P., et al., *Neurologic examination abnormalities in children with bipolar disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological Psychiatry, 2005. **58**(7): p. 517-524.
 94. Dazzan, P. and R.M. Murray, *Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review*. The British Journal of Psychiatry, 2002. **181**(S43): p. s50-s57.
 95. Gidley Larson, J.C., et al., *Effects of gender and age on motor exam in typically developing children*. Developmental neuropsychology, 2007. **32**(1): p. 543-562.
 96. Cole, W., et al., *Age-related changes in motor subtle signs among girls and boys with ADHD*. Neurology, 2008. **71**(19): p. 1514-1520.
 97. D'AGATI, E., et al., *Scientific evidence for the evaluation of neurological soft signs as atypical neurodevelopment markers in childhood neuropsychiatric disorders*. Journal of Psychiatric Practice®, 2018. **24**(4): p. 230-238.
 98. Bombin, I., C. Arango, and R.W. Buchanan, *Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later*. Schizophrenia bulletin, 2005. **31**(4): p. 962-977.
 99. Mostofsky, S.H., C.J. Newschaffer, and M.B. Denckla, *Overflow movements predict impaired response inhibition in children with ADHD*. Perceptual and Motor skills, 2003. **97**(3_suppl): p. 1315-1331.
 100. Schmahmann, J.D., *Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome*. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 2004. **16**(3): p. 367-378.
 101. Alexander, G.E., M.R. DeLong, and P.L. Strick, *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. Annual review of neuroscience, 1986. **9**(1): p. 357-381.
 102. Middleton, F.A. and P.L. Strick, *Cerebellar output channels*. International review of neurobiology, 1997. **41**: p. 61-82.
 103. Akkal, D., R.P. Dum, and P.L. Strick, *Supplementary motor area and presupplementary motor area: targets of basal ganglia and cerebellar output*. Journal of Neuroscience, 2007. **27**(40): p. 10659-10673.
 104. Haber, S.N. and R. Calzavara, *The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus*. Brain research bulletin, 2009. **78**(2-3): p. 69-74.
 105. DeLong, M., et al., *Role of basal ganglia in limb movements*. Human neurobiology, 1984. **2**(4): p. 235-244.
 106. Van Donkelaar, P., et al., *Temporary inactivation in the primate motor thalamus during visually triggered and internally generated limb movements*. Journal of Neurophysiology, 2000. **83**(5): p. 2780-2790.
 107. Mostofsky, S.H. and D.J. Simmonds, *Response inhibition and response selection: two sides of the same coin*. Journal of cognitive neuroscience, 2008. **20**(5): p. 751-761.

108. Nachev, P., C. Kennard, and M. Husain, *Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas*. Nature Reviews Neuroscience, 2008. **9**(11): p. 856-869.
109. Lisberger, S.G., *Visual guidance of smooth-pursuit eye movements: sensation, action, and what happens in between*. Neuron, 2010. **66**(4): p. 477-491.
110. Konczak, J. and D. Timmann, *The effect of damage to the cerebellum on sensorimotor and cognitive function in children and adolescents*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2007. **31**(8): p. 1101-1113.
111. Garvey, M.A., et al., *The ipsilateral silent period in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Clinical neurophysiology, 2005. **116**(8): p. 1889-1896.
112. Ivry, R., *Spencer RM*. The neural representation of time. Curr Opin Neurobiol, 2004. **14**: p. 225-232.
113. Ivry, R., *Cerebellar timing systems*. International review of neurobiology, 1997: p. 555-573.
114. Halsband, U., et al., *The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man*. Brain, 1993. **116**(1): p. 243-266.
115. Picard, N. and P.L. Strick, *Imaging the premotor areas*. Current opinion in neurobiology, 2001. **11**(6): p. 663-672.
116. Simmonds, D.J., J.J. Pekar, and S.H. Mostofsky, *Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent*. Neuropsychologia, 2008. **46**(1): p. 224-232.
117. Guy, W., *Physical and neurological examination for soft signs (PANESS)*. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised. US: 383A406, 1976.
118. Holden, E.W., K.J. Tarnowski, and R.J. Prinz, *Reliability of neurological soft signs in children: reevaluation of the PANESS*. Journal of abnormal child psychology, 1982. **10**(2): p. 163-172.
119. Werry, J.S. and M.G. Aman, *The reliability and diagnostic validity of the physical and neurological examination for soft signs (PANESS)*. Journal of autism and childhood schizophrenia, 1976. **6**(3): p. 253-262.
120. Touwen, B. and T. Sporrel, *Soft Sign and MBD*. Developmental Medicine & Child Neurology, 1979. **21**(4): p. 528-530.
121. Touwen, B.C., *The neurological examination of the child with minor nervous dysfunction*. Clinics in developmental medicine, 1970. **38**.
122. Halayem, S., et al., *Adaptation of a soft-signs scale to children with autism spectrum disorders*. La Tunisie Medicale, 2009. **87**(10): p. 651-655.
123. Rasmussen, P. and C. Gillberg, *Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2000. **39**(11): p. 1424-1431.
124. Houk, J.C. and S.P. Wise, *Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action*. Cerebral cortex, 1995. **5**(2): p. 95-110.
125. Cao, Q., et al., *Abnormal neural activity in children with attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study*. Neuroreport, 2006. **17**(10): p. 1033-1036.
126. Dum, R.P. and P.L. Strick, *The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe*. Journal of Neuroscience, 1991. **11**(3): p. 667-689.
127. Lehericy, S., et al., *3-D diffusion tensor axonal tracking shows distinct SMA and pre-SMA projections to the human striatum*. Cerebral cortex, 2004. **14**(12): p. 1302-1309.

128. Mostofsky, S.H., et al., *Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2002. **52**(8): p. 785-794.
129. Shaw, P., et al., *Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Archives of general psychiatry, 2006. **63**(5): p. 540-549.
130. Hoshi, E. and J. Tanji, *Differential roles of neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas: from information retrieval to motor planning and execution*. Journal of neurophysiology, 2004. **92**(6): p. 3482-3499.
131. Suskauer, S.J., et al., *Functional magnetic resonance imaging evidence for abnormalities in response selection in attention deficit hyperactivity disorder: differences in activation associated with response inhibition but not habitual motor response*. Journal of cognitive neuroscience, 2008. **20**(3): p. 478-493.
132. Ito, M. and M. Itō, *The cerebellum and neural control*. 1984: Raven press.
133. Mostofsky, S.H., et al., *Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder*. Journal of child neurology, 1998. **13**(9): p. 434-439.
134. Ciliax, B.J., et al., *The dopamine transporter: immunochemical characterization and localization in brain*. Journal of Neuroscience, 1995. **15**(3): p. 1714-1723.
135. Mackie, S., et al., *Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder*. American Journal of Psychiatry, 2007. **164**(4): p. 647-655.
136. Sakai, K., et al., *What and when: parallel and convergent processing in motor control*. Journal of Neuroscience, 2000. **20**(7): p. 2691-2700.
137. Doya, K., *Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control*. Current opinion in neurobiology, 2000. **10**(6): p. 732-739.
138. Graybiel, A.M., *The basal ganglia and chunking of action repertoires*. Neurobiology of learning and memory, 1998. **70**(1-2): p. 119-136.
139. Pasini, A. and E. D'agati, *Pathophysiology of NSS in ADHD*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2009. **10**(4-2): p. 495-502.
140. Kadesjo, B. and C. Gillberg, *Developmental coordination disorder in Swedish 7-year-old children*. Journal of the American Academy of child & adolescent psychiatry, 1999. **38**(7): p. 820-828.
141. Lerer, R.J. and M.P. Lerer, *The effects of methylphenidate on the soft neurological signs of hyperactive children*. Pediatrics, 1976. **57**(4): p. 521-525.
142. Green, D., et al., *Impairment in movement skills of children with autistic spectrum disorders*. Developmental Medicine & Child Neurology, 2009. **51**(4): p. 311-316.
143. Landa, R. and E. Garrett-Mayer, *Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study*. Journal of child psychology and psychiatry, 2006. **47**(6): p. 629-638.
144. Minshew, N.J., et al., *Underdevelopment of the postural control system in autism*. Neurology, 2004. **63**(11): p. 2056-2061.
145. Noterdaeme, M., et al., *Evaluation of neuromotor deficits in children with autism and children with a specific speech and language disorder*. European child & adolescent psychiatry, 2002. **11**(5): p. 219-225.
146. Halayem, S., et al., *Adaptation and validation of the neurological soft sign's scale of Krebs et al. to children*. L'encephale, 2016. **43**(2): p. 128-134.
147. Pasini, A., et al., *Motor examination in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Asperger Syndrome*. Acta paediatrica, 2012. **101**(1): p. e15-e18.
148. Floris, D.L., et al., *Atypical lateralization of motor circuit functional connectivity in children with autism is associated with motor deficits*. Molecular autism, 2016. **7**(1): p. 1-14.

149. Malhi, G.S., et al., *Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia*. *Bipolar disorders*, 2007. **9**(1-2): p. 114-125.
150. Baldaçara, L., et al., *Cerebellum and psychiatric disorders*. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 2008. **30**: p. 281-289.
151. Udal, A.H., et al., *Motor function may differentiate attention deficit hyperactivity disorder from early onset bipolar disorder*. *Behavioral and brain functions*, 2009. **5**(1): p. 1-10.
152. Mrad, A., et al., *Neurological soft signs in euthymic bipolar I patients: A comparative study with healthy siblings and controls*. *Psychiatry research*, 2016. **236**: p. 173-178.
153. Yurtbaşı, P., et al., *Comparison of neurological and cognitive deficits in children with ADHD and anxiety disorders*. *Journal of attention disorders*, 2018. **22**(5): p. 472-485.
154. Hollander, E., et al., *Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder*. *Archives of General Psychiatry*, 1990. **47**(1): p. 27-32.
155. Guz, H. and D. Aygun, *Neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder*. *Neurology India*, 2004. **52**(1): p. 72.
156. Mergl, R. and U. Hegerl, *Neurological soft signs in patients with obsessive-compulsive disorder*. *Fortschritte der Neurologie-psychiatrie*, 2005. **73**(9): p. 504-516.
157. Hollander, E., et al., *Neurological soft signs as predictors of treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder*. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 2005. **17**(4): p. 472-477.
158. Peralta, V., et al., *Risk factors, pre-morbid functioning and episode correlates of neurological soft signs in drug-naïve patients with schizophrenia-spectrum disorders*. *Psychological Medicine*, 2011. **41**(6): p. 1279-1289.
159. Gourion, D., et al., *Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype*. *Schizophrenia Research*, 2004. **67**(1): p. 23-31.
160. Tamagni, C., et al., *Are neurological soft signs pre-existing markers in individuals with an at-risk mental state for psychosis?* *Psychiatry research*, 2013. **210**(2): p. 427-431.
161. Pitcher, T.M., J.P. Piek, and D.A. Hay, *Fine and gross motor ability in males with ADHD*. *Developmental medicine and child neurology*, 2003. **45**(8): p. 525-535.
162. Pitcher, T.M., J.P. Piek, and N.C. Barrett, *Timing and force control in boys with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences and the effect of comorbid developmental coordination disorder*. *Human movement science*, 2002. **21**(5-6): p. 919-945.
163. Ranta, M.E., et al., *Manual MRI parcellation of the frontal lobe*. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2009. **172**(2): p. 147-154.
164. D'Agati, E., et al., *Overflow movements and white matter abnormalities in ADHD*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2010. **34**(3): p. 441-445.
165. Uslu, R., E.G. Kapci, and D. Oztop, *Neurological soft signs in comorbid learning and attention deficit hyperactivity disorders*. *Turkish Journal of Pediatrics*, 2007. **49**(3): p. 263.
166. Szatmari, P. and D.C. Taylor, *OVERFLOW MOVEMENTS AND BEHAVIOUR PROBLEMS: SCORING AND USING A MODIFICATION OF FOGS 'TEST*. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 1984. **26**(3): p. 297-310.
167. Denckla, M.B., *Revised neurological examination and subtle signs*. *Psychopharmacol Bull*, 1985. **21**: p. 773-779.

168. Moll, G.H., et al., *Deficient intracortical inhibition in drug-naïve children with attention-deficit hyperactivity disorder is enhanced by methylphenidate*. Neuroscience letters, 2000. **284**(1-2): p. 121-125.
169. Cincotta, M., et al., *Bilateral motor cortex output with intended unimanual contraction in congenital mirror movements*. Neurology, 2002. **58**(8): p. 1290-1293.
170. Mayston, M.J., L.M. Harrison, and J.A. Stephens, *A neurophysiological study of mirror movements in adults and children*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1999. **45**(5): p. 583-594.
171. Denckla, M.B. and R.G. Rudel, *Anomalies of motor development in hyperactive boys*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1978. **3**(3): p. 231-233.
172. Waber, D.P., M.B. Mann, and J. Merola, *Motor overflow and attentional processes in normal school-age children*. Developmental Medicine & Child Neurology, 1985. **27**(4): p. 491-497.
173. Epstein, J.N., et al., *Relations between continuous performance test performance measures and ADHD behaviors*. Journal of abnormal child psychology, 2003. **31**(5): p. 543-554.
174. Rubia, K., et al., *Synchronization, anticipation, and consistency in motor timing of children with dimensionally defined attention deficit hyperactivity behaviour*. Perceptual and motor skills, 1999. **89**(3_suppl): p. 1237-1258.
175. Seidman, L.J., et al., *Toward defining a neuropsychology of attention deficit-hyperactivity disorder: performance of children and adolescents from a large clinically referred sample*. Journal of consulting and clinical psychology, 1997. **65**(1): p. 150.
176. Hrtanek, I., et al., *The effect of methylphenidate on neurological soft signs in ADHD*. Psychiatry Investigation, 2015. **12**(4): p. 545.
177. Chan, R.C., et al., *Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis*. Schizophrenia bulletin, 2010. **36**(6): p. 1089-1104.
178. Durston, S., et al., *Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD*. Biological psychiatry, 2003. **53**(10): p. 871-878.
179. Calle Sandoval, D.A., *Filogenia y desarrollo de funciones ejecutivas*. Psicogente, 2017. **20**(38): p. 368-381.
180. Lezak, M.D., et al., *Neuropsychological assessment*. 2004: Oxford University Press, USA.
181. Zelazo, P.D. and U. Müller, *Executive function in typical and atypical development*. 2011.
182. Nigg, J.T., *What causes ADHD?: Understanding what goes wrong and why*. 2006: Guilford Press.
183. Anderson, P., *Assessment and development of executive function (EF) during childhood*. Child neuropsychology, 2002. **8**(2): p. 71-82.
184. Logue, S.F. and T.J. Gould, *The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition*. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2014. **123**: p. 45-54.
185. Barkley, R., *Executive functioning and self-regulation viewed as a n extended phenotype: Implications of the theory for ADHD and its treatment*. 2015, Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: a handbook for diagnosis and
186. Jiménez-Figueroa, G., et al., *Prepotent response inhibition and reaction times in children with attention deficit/hyperactivity disorder from a Caribbean community*. ADHD Attention deficit and hyperactivity disorders, 2017. **9**(4): p. 199-211.

187. Barkley, R.A., *Executive functions: What they are, how they work, and why they evolved*. 2012: Guilford Press.
188. Goldberg, M.C., et al., *Subtle executive impairment in children with autism and children with ADHD*. Journal of autism and developmental disorders, 2005. **35**(3): p. 279-293.
189. Oosterlaan, J., A. Scheres, and J.A. Sergeant, *Which executive functioning deficits are associated with AD/HD, ODD/CD and comorbid AD/HD+ ODD/CD?* Journal of abnormal child psychology, 2005. **33**(1): p. 69-85.
190. Van Goozen, S.H., et al., *Executive functioning in children: a comparison of hospitalised ODD and ODD/ADHD children and normal controls*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2004. **45**(2): p. 284-292.
191. Nigg, J.T., et al., *Neuropsychological executive functions and DSM-IV ADHD subtypes*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2002. **41**(1): p. 59-66.
192. Shiels Rosch, K., B. Dirlikov, and S.H. Mostofsky, *Increased intrasubject variability in boys with ADHD across tests of motor and cognitive control*. Journal of abnormal child psychology, 2013. **41**(3): p. 485-495.
193. Chan, R.C., et al., *Prevalence of neurological soft signs and their neuropsychological correlates in typically developing Chinese children and Chinese children with ADHD*. Developmental Neuropsychology, 2010. **35**(6): p. 698-711.
194. Haenlein, M. and W.F. Caul, *Attention deficit disorder with hyperactivity: A specific hypothesis of reward dysfunction*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 1987. **26**(3): p. 356-362.
195. Cai, L., et al., *Neurological soft signs and their relationship with measures of executive function in Chinese adolescents*. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 2013. **34**(3): p. 197-204.
196. Ferrin, M. and A. Vance, *Examination of neurological subtle signs in ADHD as a clinical tool for the diagnosis and their relationship to spatial working memory*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2012. **53**(4): p. 390-400.
197. Pitzianti, M., et al., *Neurological soft signs are associated with attentional dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder*. Cognitive neuropsychiatry, 2016. **21**(6): p. 475-493.
198. Cortese, S., et al., *White matter alterations at 33-year follow-up in adults with childhood attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2013. **74**(8): p. 591-598.
199. Williams, L.M., et al., *An 'integrative neuroscience' perspective on ADHD: linking cognition, emotion, brain and genetic measures with implications for clinical support*. Expert Review of Neurotherapeutics, 2010. **10**(10): p. 1607-1621.
200. Weyandt, L. and L.L. Weyandt, *The Physiological Bases of Cognitive and Behavioral Disorders: Foundations of Psychological and Neurodegenerative Disorders*. 2006: Routledge.
201. Sharp, S.I., A. McQuillin, and H.M. Gurling, *Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. Neuropharmacology, 2009. **57**(7-8): p. 590-600.
202. Stuss, D.T. and M.P. Alexander, *Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view*. Psychological research, 2000. **63**(3): p. 289-298.
203. Weyandt, L.L. and W.G. Willis, *Executive functions in school-aged children: Potential efficacy of tasks in discriminating clinical groups*. Developmental neuropsychology, 1994. **10**(1): p. 27-38.
204. Arnsten, A.F., *Stimulants: therapeutic actions in ADHD*. Neuropsychopharmacology, 2006. **31**(11): p. 2376-2383.

205. Kelly, A., D.S. Margulies, and F.X. Castellanos, *Recent advances in structural and functional brain imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Current psychiatry reports, 2007. **9**(5): p. 401-407.
206. Willcutt, E.G., et al., *Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review*. Biological psychiatry, 2005. **57**(11): p. 1336-1346.
207. Nigg, J.T. and B. Casey, *An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences*. Development and psychopathology, 2005. **17**(3): p. 785-806.
208. Rubia, K., et al., *Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task*. Neuropharmacology, 2009. **57**(7-8): p. 640-652.
209. Rubia, K., et al., *Shared and disorder-specific prefrontal abnormalities in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure CD during interference inhibition and attention allocation*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2009. **50**(6): p. 669-678.
210. Schneider, M.F., et al., *Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults—a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2010. **183**(1): p. 75-84.
211. Silk, T.J., et al., *White-matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: A diffusion tensor imaging study*. Human brain mapping, 2009. **30**(9): p. 2757-2765.
212. Castellanos, F.X., et al., *Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Archives of general psychiatry, 2001. **58**(3): p. 289-295.
213. Hill, D.E., et al., *Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children*. Neuropsychology, 2003. **17**(3): p. 496.
214. Konrad, K. and S.B. Eickhoff, *Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder*. Human brain mapping, 2010. **31**(6): p. 904-916.
215. Le Bihan, D., *Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI*. Nature reviews neuroscience, 2003. **4**(6): p. 469-480.
216. Mori, S. and J. Zhang, *Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research*. Neuron, 2006. **51**(5): p. 527-539.
217. Ashtari, M., et al., *Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study*. Biological psychiatry, 2005. **57**(5): p. 448-455.
218. Cao, Q., et al., *The macrostructural and microstructural abnormalities of corpus callosum in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a combined morphometric and diffusion tensor MRI study*. Brain research, 2010. **1310**: p. 172-180.
219. Casey, B., et al., *Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD*. American Journal of psychiatry, 2007. **164**(11): p. 1729-1736.
220. Konrad, A., et al., *Disturbed structural connectivity is related to inattention and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder*. European Journal of Neuroscience, 2010. **31**(5): p. 912-919.
221. Pavuluri, M.N., et al., *Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2009. **65**(7): p. 586-593.

222. Cubillo, A., et al., *Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching*. Journal of psychiatric research, 2010. **44**(10): p. 629-639.
223. Rubia, K., A. Alegria, and H. Brinson, *Imaging the ADHD brain: disorder-specificity, medication effects and clinical translation*. Expert review of neurotherapeutics, 2014. **14**(5): p. 519-538.
224. Tian, L., et al., *Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder*. Neuroscience letters, 2006. **400**(1-2): p. 39-43.
225. Sun, L., et al., *Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naïve boys with attention deficit hyperactivity disorder*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2012. **201**(2): p. 120-127.
226. Castellanos, F.X. and E. Proal, *Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model*. Trends in cognitive sciences, 2012. **16**(1): p. 17-26.
227. Castellanos, F.X., et al., *Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2008. **63**(3): p. 332-337.
228. Sato, J.R., et al., *Abnormal brain connectivity patterns in adults with ADHD: a coherence study*. 2012.
229. Cao, X., et al., *Abnormal resting-state functional connectivity patterns of the putamen in medication-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder*. Brain research, 2009. **1303**: p. 195-206.
230. Yu-Feng, Z., et al., *Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI*. Brain and Development, 2007. **29**(2): p. 83-91.
231. Tomasi, D. and N.D. Volkow, *Abnormal functional connectivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2012. **71**(5): p. 443-450.
232. Liu, D., et al., *Using coherence to measure regional homogeneity of resting-state FMRI signal*. Frontiers in systems neuroscience, 2010. **4**: p. 24.
233. Schmahmann, J.D. and J.C. Sherman, *The cerebellar cognitive affective syndrome*. Brain: a journal of neurology, 1998. **121**(4): p. 561-579.
234. Durston, S., et al., *Neural and behavioral correlates of expectancy violations in attention-deficit hyperactivity disorder*. Journal of child Psychology and Psychiatry, 2007. **48**(9): p. 881-889.
235. Valera, E.M., et al., *Functional neuroanatomy of working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2005. **57**(5): p. 439-447.
236. An, L., et al., *Methylphenidate normalizes resting-state brain dysfunction in boys with attention deficit hyperactivity disorder*. Neuropsychopharmacology, 2013. **38**(7): p. 1287-1295.
237. Depue, B.E., et al., *Inhibitory control of memory retrieval and motor processing associated with the right lateral prefrontal cortex: evidence from deficits in individuals with ADHD*. Neuropsychologia, 2010. **48**(13): p. 3909-3917.
238. Dickstein, S.G., et al., *The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: An ALE meta-analysis*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2006. **47**(10): p. 1051-1062.
239. Smith, A.B., et al., *Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naïve children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder*. American Journal of Psychiatry, 2006. **163**(6): p. 1044-1051.

240. Wolf, R.C., et al., *Regional brain activation changes and abnormal functional connectivity of the ventrolateral prefrontal cortex during working memory processing in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Human brain mapping, 2009. **30**(7): p. 2252-2266.
241. Fassbender, C., et al., *A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD*. Brain research, 2009. **1273**: p. 114-128.
242. Peterson, B.S., et al., *An FMRI study of the effects of psychostimulants on default-mode processing during Stroop task performance in youths with ADHD*. American Journal of Psychiatry, 2009. **166**(11): p. 1286-1294.
243. Bush, G., *Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2011. **69**(12): p. 1160-1167.
244. Rubia, K., et al., *Disorder-specific inferior prefrontal hypofunction in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure conduct disorder during cognitive flexibility*. Human brain mapping, 2010. **31**(12): p. 1823-1833.
245. Li, X., et al., *Atypical pulvinar–cortical pathways during sustained attention performance in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2012. **51**(11): p. 1197-1207. e4.
246. Qiu, M.-g., et al., *Changes of brain structure and function in ADHD children*. Brain topography, 2011. **24**(3): p. 243-252.
247. Liddle, E.B., et al., *Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: Effects of motivation and methylphenidate*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2011. **52**(7): p. 761-771.
248. Sonuga-Barke, E.J. and F.X. Castellanos, *Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2007. **31**(7): p. 977-986.
249. Browne, S., et al., *Determinants of neurological dysfunction in first episode schizophrenia*. Psychological Medicine, 2000. **30**(6): p. 1433-1441.
250. Cohen, H.J., et al., *Developmental changes in overflow in normal and aberrantly functioning children*. The Journal of pediatrics, 1967. **71**(1): p. 39-47.
251. Reitz, M. and K. Müller, *Differences between congenital mirror movements' and associated movements' in normal children: a neurophysiological case study*. Neuroscience Letters, 1998. **256**(2): p. 69-72.
252. Dennis, M., *Impaired sensory and motor differentiation with corpus callosum agenesis: a lack of callosal inhibition during ontogeny?* Neuropsychologia, 1976. **14**(4): p. 455-469.
253. Barnea-Goraly, N., et al., *White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study*. Cerebral cortex, 2005. **15**(12): p. 1848-1854.
254. Hirjak, D., et al., *Cerebellar contributions to neurological soft signs in healthy young adults*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2016. **266**(1): p. 35-41.
255. Hirjak, D., et al., *White matter microstructure variations contribute to neurological soft signs in healthy adults*. Human Brain Mapping, 2017. **38**(7): p. 3552-3565.
256. Walther, S., et al., *Aberrant hyperconnectivity in the motor system at rest is linked to motor abnormalities in schizophrenia spectrum disorders*. Schizophrenia bulletin, 2017. **43**(5): p. 982-992.
257. Kermadi, Y.L., EM Rouiller, I, *Do bimanual motor actions involve the dorsal premotor (PMd), cingulate (CMA) and posterior parietal (PPC) cortices? Comparison*

- with primary and supplementary motor cortical areas. Somatosensory & motor research, 2000. **17**(3): p. 255-271.
258. Vogt, B.A., L. Vogt, and S. Laureys, *Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas*. Neuroimage, 2006. **29**(2): p. 452-466.
 259. Wang, X., et al., *Associations between brain structural networks and neurological soft signs in healthy adults*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2019. **293**: p. 110989.
 260. Chakravarthy, V.S., D. Joseph, and R.S. Bapi, *What do the basal ganglia do? A modeling perspective*. Biological cybernetics, 2010. **103**(3): p. 237-253.
 261. Bareš, M. and I. Rektor, *Basal ganglia involvement in sensory and cognitive processing. A depth electrode CNV study in human subjects*. Clinical Neurophysiology, 2001. **112**(11): p. 2022-2030.
 262. McCormick, D.A. and T. Bal, *Sensory gating mechanisms of the thalamus*. Current opinion in neurobiology, 1994. **4**(4): p. 550-556.
 263. Andreasen, N.C., S. Paradiso, and D.S. O'leary, *"Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry?* Schizophrenia bulletin, 1998. **24**(2): p. 203-218.
 264. Bottner, C., et al., *Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in first-episode schizophrenia*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2005. **140**(3): p. 239-250.
 265. Hirjak, D., et al., *Motor dysfunction within the schizophrenia-spectrum: a dimensional step towards an underappreciated domain*. Schizophrenia Research, 2015. **169**(1-3): p. 217-233.
 266. Zhao, Q., et al., *Neurological soft signs are not "soft" in brain structure and functional networks: evidence from ALE meta-analysis*. Schizophrenia bulletin, 2014. **40**(3): p. 626-641.
 267. Mostofsky, S.H., et al., *Atypical motor and sensory cortex activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study of simple sequential finger tapping*. Biological psychiatry, 2006. **59**(1): p. 48-56.
 268. Suskauer, S.J., et al., *fMRI of intrasubject variability in ADHD: anomalous premotor activity with prefrontal compensation*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2008. **47**(10): p. 1141-1150.
 269. Mostofsky, S.H., et al., *Oculomotor abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary study*. Neurology, 2001. **57**(3): p. 423-430.
 270. Amador, N. and I. Fried, *Single-neuron activity in the human supplementary motor area underlying preparation for action*. Journal of neurosurgery, 2004. **100**(2): p. 250-259.
 271. Sokolov, B.P., *Oligodendroglial abnormalities in schizophrenia, mood disorders and substance abuse. Comorbidity, shared traits, or molecular phenocopies?* International Journal of Neuropsychopharmacology, 2007. **10**(4): p. 547-555.
 272. Gaddis, A., et al., *Motor overflow in children with attention-deficit/hyperactivity disorder is associated with decreased extent of neural activation in the motor cortex*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2015. **233**(3): p. 488-495.
 273. Posner, M.I. and S.E. Petersen, *The attention system of the human brain*. Annual review of neuroscience, 1990. **13**(1): p. 25-42.
 274. Danckert, J., et al., *Selective, non-lateralized impairment of motor imagery following right parietal damage*. Neurocase, 2002. **8**(2): p. 194-204.
 275. Heilman, K.M., L.J. Rothi, and E. Valenstein, *Two forms of ideomotor apraxia*. Neurology, 1982. **32**(4): p. 342-342.

276. Seitz, R.J., et al., *Representations of graphomotor trajectories in the human parietal cortex: evidence for controlled processing and automatic performance*. European Journal of Neuroscience, 1997. **9**(2): p. 378-389.
277. Mesulam, M.-M., *Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, 1999. **354**(1387): p. 1325-1346.
278. Fuster, J.M., *Frontal lobe and cognitive development*. Journal of neurocytology, 2002. **31**(3): p. 373-385.
279. Mesulam, M.-M., *The human frontal lobes: Transcending the default mode through contingent encoding*. Principles of frontal lobe function, 2002. **54**: p. 8-30.
280. Stuss, D.T., *Functions of the frontal lobes: relation to executive functions*. Journal of the international neuropsychological Society, 2011. **17**(5): p. 759-765.
281. Takeuchi, H., et al., *Brain structures associated with executive functions during everyday events in a non-clinical sample*. Brain Structure and Function, 2013. **218**(4): p. 1017-1032.
282. Barkley, R.A., *Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD*. Psychological bulletin, 1997. **121**(1): p. 65.
283. Durston, S., P. de Zeeuw, and W.G. Staal, *Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2009. **33**(5): p. 674-689.
284. Rubia, K., et al., *Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI*. American Journal of Psychiatry, 1999. **156**(6): p. 891-896.
285. Bush, G., et al., *Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop*. Biological psychiatry, 1999. **45**(12): p. 1542-1552.
286. Vaidya, C.J., et al., *Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1998. **95**(24): p. 14494-14499.
287. Durston, S., et al., *A neural basis for the development of inhibitory control*. Developmental science, 2002. **5**(4): p. F9-F16.
288. Casey, B.J., et al., *A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go-no-go task*. Journal of cognitive neuroscience, 1997. **9**(6): p. 835-847.
289. Semrud-Clikeman, M., et al., *Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2000. **39**(4): p. 477-484.
290. Abbas, A.K., et al., *Effective connectivity in brain networks estimated using EEG signals is altered in children with ADHD*. Computers in Biology and Medicine, 2021. **134**: p. 104515.
291. Koehler, S., et al., *Increased EEG power density in alpha and theta bands in adult ADHD patients*. Journal of neural transmission, 2009. **116**(1): p. 97-104.
292. Robertson, M.M., et al., *EEG power spectral slope differs by ADHD status and stimulant medication exposure in early childhood*. Journal of Neurophysiology, 2019. **122**(6): p. 2427-2437.
293. Chiang, C.-T., et al., *Increased Temporal Lobe Beta Activity in Boys With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder by LORETA Analysis*. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 2020. **14**: p. 85.
294. Mohammadi, M.R., et al., *EEG classification of ADHD and normal children using non-linear features and neural network*. Biomedical Engineering Letters, 2016. **6**(2): p. 66-73.

295. Ghassemi, F., et al., *Using non-linear features of EEG for ADHD/normal participants' classification*. Procedia-Social and Behavioral Sciences, 2012. **32**: p. 148-152.
296. Sohn, H., et al., *Linear and non-linear EEG analysis of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder during a cognitive task*. Clinical Neurophysiology, 2010. **121**(11): p. 1863-1870.
297. McVoy, M., et al., *A systematic review of quantitative EEG as a possible biomarker in child psychiatric disorders*. Psychiatry research, 2019. **279**: p. 331-344.
298. Heinrich, H., et al., *EEG spectral analysis of attention in ADHD: implications for neurofeedback training?* Frontiers in human neuroscience, 2014. **8**: p. 611.
299. Kiiski, H., et al., *EEG spectral power, but not theta/beta ratio, is a neuromarker for adult ADHD*. European Journal of Neuroscience, 2020. **51**(10): p. 2095-2109.
300. Shephard, E., et al., *Resting-state neurophysiological activity patterns in young people with ASD, ADHD, and ASD+ ADHD*. Journal of autism and developmental disorders, 2018. **48**(1): p. 110-122.
301. Lenartowicz, A. and S.K. Loo, *Use of EEG to diagnose ADHD*. Current psychiatry reports, 2014. **16**(11): p. 1-11.
302. Ogrim, G., J. Kropotov, and K. Hestad, *The quantitative EEG theta/beta ratio in attention deficit/hyperactivity disorder and normal controls: sensitivity, specificity, and behavioral correlates*. Psychiatry research, 2012. **198**(3): p. 482-488.
303. van Dongen-Boomsma, M., et al., *Relation between resting EEG to cognitive performance and clinical symptoms in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Neuroscience letters, 2010. **469**(1): p. 102-106.
304. Loo, S.K., et al., *Cortical activity patterns in ADHD during arousal, activation and sustained attention*. Neuropsychologia, 2009. **47**(10): p. 2114-2119.
305. Buyck, I. and J.R. Wiersema, *Resting electroencephalogram in attention deficit hyperactivity disorder: developmental course and diagnostic value*. Psychiatry research, 2014. **216**(3): p. 391-397.
306. Liechti, M.D., et al., *Diagnostic value of resting electroencephalogram in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan*. Brain topography, 2013. **26**(1): p. 135-151.
307. Loo, S.K., et al., *Characterization of the theta to beta ratio in ADHD: identifying potential sources of heterogeneity*. Journal of attention disorders, 2013. **17**(5): p. 384-392.
308. Spronk, M., et al., *A whole-brain and cross-diagnostic perspective on functional brain network dysfunction*. Cerebral Cortex, 2021. **31**(1): p. 547-561.
309. Bowyer, S.M., *Coherence a measure of the brain networks: past and present*. Neuropsychiatric Electrophysiology, 2016. **2**(1): p. 1-12.
310. Sarmukadam, K., et al., *Comparing different EEG connectivity methods in young males with ASD*. Behavioural Brain Research, 2020. **383**: p. 112482.
311. Babiloni, C., et al., *International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)–EEG research workgroup: Recommendations on frequency and topographic analysis of resting state EEG rhythms. Part 1: Applications in clinical research studies*. Clinical Neurophysiology, 2020. **131**(1): p. 285-307.
312. Ritter, P. and A. Villringer, *simultaneous EEG–fMRI*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2006. **30**(6): p. 823-838.
313. Kim, S.G., W. Richter, and K. Uğurbil, *Limitations of temporal resolution in functional MRI*. Magnetic resonance in medicine, 1997. **37**(4): p. 631-636.
314. Silberstein, R.B., et al., *Brain functional connectivity abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder*. Brain and Behavior, 2016. **6**(12): p. e00583.
315. Clayden, J.D., *Imaging connectivity: MRI and the structural networks of the brain*. Functional neurology, 2013. **28**(3): p. 197.

316. Fan, L., et al., *The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connectional architecture*. Cerebral cortex, 2016. **26**(8): p. 3508-3526.
317. Mohanty, R., et al., *Rethinking measures of functional connectivity via feature extraction*. Scientific reports, 2020. **10**(1): p. 1-17.
318. Cao, J., et al., *Using interictal seizure-free EEG data to recognise patients with epilepsy based on machine learning of brain functional connectivity*. Biomedical Signal Processing and Control, 2021. **67**: p. 102554.
319. Marzetti, L., et al., *Brain functional connectivity through phase coupling of neuronal oscillations: a perspective from magnetoencephalography*. Frontiers in Neuroscience, 2019: p. 964.
320. Sarrianni, P.G., et al., *Direct functional connectivity between the thalamus (Vim) and the contralateral motor cortex: Just a single case observation or a common pathway in the human brain?* Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, 2015. **8**(6): p. 1230-1233.
321. Shan, X., et al., *A Revised Hilbert-Huang Transformation to Track Non-Stationary Association of Electroencephalography Signals*. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2021. **29**: p. 841-851.
322. Zhao, Y., et al., *A wavelet-based correlation analysis framework to study cerebromuscular activity in essential tremor*. Complexity, 2018. **2018**.
323. Astolfi, L., et al., *Estimation of the effective and functional human cortical connectivity with structural equation modeling and directed transfer function applied to high-resolution EEG*. Magnetic resonance imaging, 2004. **22**(10): p. 1457-1470.
324. Tafreshi, T.F., M.R. Daliri, and M. Ghodousi, *Functional and effective connectivity based features of EEG signals for object recognition*. Cognitive neurodynamics, 2019. **13**(6): p. 555-566.
325. Fair, D.A., et al., *Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2010. **68**(12): p. 1084-1091.
326. Lin, P., et al., *A neuronal basis for task-negative responses in the human brain*. Cerebral Cortex, 2011. **21**(4): p. 821-830.
327. De Pisapia, N., et al., *Unconscious priming instructions modulate activity in default and executive networks of the human brain*. Cerebral cortex, 2012. **22**(3): p. 639-649.
328. Raichle, M.E., *The brain's default mode network*. Annual review of neuroscience, 2015. **38**: p. 433-447.
329. Greicius, M., *Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders*. Current opinion in neurology, 2008. **21**(4): p. 424-430.
330. Broyd, S.J., et al., *Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review*. Neuroscience & biobehavioral reviews, 2009. **33**(3): p. 279-296.
331. Hart, H., et al., *Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2012. **36**(10): p. 2248-2256.
332. Fair, D.A., et al., *Distinct neural signatures detected for ADHD subtypes after controlling for micro-movements in resting state functional connectivity MRI data*. Frontiers in systems neuroscience, 2013. **6**: p. 80.
333. Sripada, C., et al., *Disrupted network architecture of the resting brain in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Human brain mapping, 2014. **35**(9): p. 4693-4705.
334. Di Martino, A., et al., *Shared and distinct intrinsic functional network centrality in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder*. Biological psychiatry, 2013. **74**(8): p. 623-632.

335. Sripada, C.S., D. Kessler, and M. Angstadt, *Lag in maturation of the brain's intrinsic functional architecture in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2014. **111**(39): p. 14259-14264.
336. Henry, T.R. and J.R. Cohen, *Dysfunctional brain network organization in neurodevelopmental disorders*, in *Connectomics*. 2019, Elsevier. p. 83-100.
337. Di Martino, A., et al., *Aberrant striatal functional connectivity in children with autism*. Biological psychiatry, 2011. **69**(9): p. 847-856.
338. Zalesky, A. and M. Breakspear, *The connectomics of brain disorders*. Nat Rev Neurosci, 2015. **16**: p. 159-172.
339. Shine, J.M. and R.A. Poldrack, *Principles of dynamic network reconfiguration across diverse brain states*. NeuroImage, 2018. **180**: p. 396-405.
340. Deco, G., et al., *Rethinking segregation and integration: contributions of whole-brain modelling*. Nature Reviews Neuroscience, 2015. **16**(7): p. 430-439.
341. Cohen, J.R. and M. D'Esposito, *The segregation and integration of distinct brain networks and their relationship to cognition*. Journal of Neuroscience, 2016. **36**(48): p. 12083-12094.
342. Andrews-Hanna, J.R., et al., *Functional-anatomic fractionation of the brain's default network*. Neuron, 2010. **65**(4): p. 550-562.
343. Bressler, S.L. and V. Menon, *Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles*. Trends in cognitive sciences, 2010. **14**(6): p. 277-290.
344. Stam, C.v. and E. Van Straaten, *The organization of physiological brain networks*. Clinical neurophysiology, 2012. **123**(6): p. 1067-1087.
345. Sporns, O., *Graph theory methods: applications in brain networks*. Dialogues in clinical neuroscience, 2022.
346. Liao, X., A.V. Vasilakos, and Y. He, *Small-world human brain networks: perspectives and challenges*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2017. **77**: p. 286-300.
347. Schölvinck, M.L., K.J. Friston, and G. Rees, *The influence of spontaneous activity on stimulus processing in primary visual cortex*. Neuroimage, 2012. **59**(3): p. 2700-2708.
348. Aydin, S., et al., *Comparison of domain specific connectivity metrics for estimation brain network indices in boys with ADHD-C*. Biomedical Signal Processing and Control, 2022. **76**: p. 103626.
349. Lin, P., et al., *Global and local brain network reorganization in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Brain imaging and behavior, 2014. **8**(4): p. 558-569.
350. Liu, T., et al., *Small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by EEG synchrony*. Clinical EEG and neuroscience, 2015. **46**(3): p. 183-191.
351. Ahmadi, M., H. Adeli, and A. Adeli, *Graph theoretical analysis of organization of functional brain networks in ADHD*. Clinical EEG and neuroscience, 2012. **43**(1): p. 5-13.
352. Ahmadi, M., R. Rostami, and V. Sadeghi, *Which attention-deficit/hyperactivity disorder children will be improved through neurofeedback therapy? A graph theoretical approach to neocortex neuronal network of ADHD*. Neuroscience letters, 2012. **516**(1): p. 156-160.
353. Wang, Y., et al., *Altered resting functional network topology assessed using graph theory in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2020. **98**: p. 109796.
354. Fan, Y., et al., *Hierarchical integrated and segregated processing in the functional brain default mode network within attention-deficit/hyperactivity disorder*. Plos one, 2019. **14**(9): p. e0222414.

355. Chen, H., Y. Song, and X. Li, *A deep learning framework for identifying children with ADHD using an EEG-based brain network*. Neurocomputing, 2019. **356**: p. 83-96.
356. Wang, L., et al., *Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Human brain mapping, 2009. **30**(2): p. 638-649.
357. Cao, Q., et al., *Probabilistic diffusion tractography and graph theory analysis reveal abnormal white matter structural connectivity networks in drug-naïve boys with attention deficit/hyperactivity disorder*. Journal of Neuroscience, 2013. **33**(26): p. 10676-10687.
358. Cao, M., et al., *Toward developmental connectomics of the human brain*. Frontiers in neuroanatomy, 2016. **10**: p. 25.
359. Micheloyannis, S., et al., *Small-world networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia*. Schizophrenia research, 2006. **87**(1-3): p. 60-66.
360. Furlong, S., et al., *Resting-state EEG connectivity in young children with ADHD*. Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology, 2021. **50**(6): p. 746-762.
361. Klimesch, W., *Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information*. Trends in cognitive sciences, 2012. **16**(12): p. 606-617.
362. Ma, X., et al., *Enhanced network efficiency of functional brain networks in primary insomnia patients*. Frontiers in psychiatry, 2018. **9**: p. 46.
363. Zhang, D., et al., *Aberrant brain network efficiency in Parkinson's disease patients with tremor: A multi-modality study*. Frontiers in aging neuroscience, 2015. **7**: p. 169.
364. Baum, G.L., et al., *Modular segregation of structural brain networks supports the development of executive function in youth*. Current Biology, 2017. **27**(11): p. 1561-1572. e8.
365. Beare, R., et al., *Altered structural connectivity in ADHD: a network based analysis*. Brain imaging and behavior, 2017. **11**(3): p. 846-858.
366. Kaufman, J., L.D. Townsend, and K. Kobak. *The computerized kiddie schedule for affective disorders and schizophrenia (KSADS): development and administration guidelines*. in 64th annual meeting. 2017. AACAP.
367. Unal, F., et al., *Reliability and validity of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version, DSM-5 November 2016-Turkish adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T)*. 2019.
368. Ercan, E., et al., *Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası*. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 2001. **8**(3): p. 132-144.
369. Scarpina, F. and S. Tagini, *The Stroop Color and Word Test*. Front Psychol, 2017. **8**: p. 557.
370. Karakaş, S., et al., *Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik*. Klinik Psikiyatri, 1999. **2**(2): p. 75-88.
371. MacLeod, C.M., *The Stroop task: The "gold standard" of attentional measures*. Journal of Experimental Psychology: General, 1992. **121**(1): p. 12.
372. Karakas, S. and D. Dogutepe, *BILNOT Bataryası El Kitabı: Noropsikolojik Testlerin Çocuklar için Arastırma ve Gelistirme Çalışmaları: BILNOT-Cocuk (Cilt 1)*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2011.
373. Kılıç, B., et al., *Stroop testi TBAG formunun Türk ilkokul çocuklarındaki standardizasyon bulguları*. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi, 2002. **9**: p. 86-99.
374. Assessment, R.M.G.W.E., *Manual for Psychopharmacology: Revised (DHEW publication number ADM 76-338)*. US: Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health

- Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976.
375. Mandelbaum, D.E., et al., *Sensorimotor performance in school-age children with autism, developmental language disorder, or low IQ*. Developmental Medicine and Child Neurology, 2006. **48**(1): p. 33-39.
 376. Vitiello, B., et al., *Reliability of subtle (soft) neurological signs in children*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 1989. **28**(5): p. 749-753.
 377. Stephens, J., et al., *Subtle motor findings during recovery from pediatric traumatic brain injury: a preliminary report*. Journal of motor behavior, 2017. **49**(1): p. 20-26.
 378. Mostofsky, S.H., M.P. Burgess, and J.C. Gidley Larson, *Increased motor cortex white matter volume predicts motor impairment in autism*. Brain, 2007. **130**(8): p. 2117-2122.
 379. Patankar, V., et al., *Neurological soft signs in children with attention deficit hyperactivity disorder*. Indian Journal of psychiatry, 2012. **54**(2): p. 159.
 380. Mikkelsen, E.J., et al., *Neurologic status in hyperactive, enuretic, encopretic, and normal boys*. Journal of the American Academy of Child Psychiatry, 1982. **21**(1): p. 75-81.
 381. Skounti, M., A. Philalithis, and E. Galanakis, *Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide*. European journal of pediatrics, 2007. **166**(2): p. 117-123.
 382. Russell, A.E., et al., *The association between socioeconomic disadvantage and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review*. Child Psychiatry & Human Development, 2016. **47**(3): p. 440-458.
 383. Gurevitz, M., et al., *Early markers in infants and toddlers for development of ADHD*. Journal of Attention Disorders, 2014. **18**(1): p. 14-22.
 384. Graetz, B.W., et al., *Validity of DSM-IV ADHD subtypes in a nationally representative sample of Australian children and adolescents*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2001. **40**(12): p. 1410-1417.
 385. Uyan, Z., *Ergenlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu sıklığının araştırılması*. Konuralp Medical Journal, 2014. **6**(3): p. 21-26.
 386. Barkley, R.A., G. Grodzinsky, and G.J. DuPaul, *Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: A review and research report*. Journal of abnormal child psychology, 1992. **20**(2): p. 163-188.
 387. Martel, M., M. Nikolas, and J.T. Nigg, *Executive function in adolescents with ADHD*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2007. **46**(11): p. 1437-1444.
 388. Fischer, M., et al., *Executive functioning in hyperactive children as young adults: attention, inhibition, response perseveration, and the impact of comorbidity*. Developmental neuropsychology, 2005. **27**(1): p. 107-133.
 389. Pennington, B.F. and S. Ozonoff, *Executive functions and developmental psychopathology*. Journal of child psychology and psychiatry, 1996. **37**(1): p. 51-87.
 390. King, J.A., et al., *Inefficient cognitive control in adult ADHD: evidence from trial-by-trial Stroop test and cued task switching performance*. Behavioral and Brain Functions, 2007. **3**(1): p. 1-19.
 391. Lansbergen, M.M., J.L. Kenemans, and H. Van Engeland, *Stroop interference and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and meta-analysis*. Neuropsychology, 2007. **21**(2): p. 251.
 392. Posner, J., C. Park, and Z. Wang, *Connecting the dots: a review of resting connectivity MRI studies in attention-deficit/hyperactivity disorder*. Neuropsychology review, 2014. **24**(1): p. 3-15.

393. Wang, R., et al., *Random matrix theory for analyzing the brain functional network in attention deficit hyperactivity disorder*. Physical Review E, 2016. **94**(5): p. 052411.
394. Zhao, C., et al., *The reorganization of human brain networks modulated by driving mental fatigue*. IEEE journal of biomedical and health informatics, 2016. **21**(3): p. 743-755.
395. Fukushima, M., et al., *Structure–function relationships during segregated and integrated network states of human brain functional connectivity*. Brain Structure and Function, 2018. **223**(3): p. 1091-1106.
396. Sporns, O., *Network attributes for segregation and integration in the human brain*. Current opinion in neurobiology, 2013. **23**(2): p. 162-171.
397. Liu, T., et al., *Electroencephalogram synchronization analysis for attention deficit hyperactivity disorder children*. Bio-medical materials and engineering, 2014. **24**(1): p. 1035-1039.
398. Latora, V. and M. Marchiori, *Efficient behavior of small-world networks*. Physical review letters, 2001. **87**(19): p. 198701.
399. Mazher, M., et al., *Beyond traditional approaches: A partial directed coherence with graph theory-based mental load assessment using EEG modality*. Neural Computing and Applications, 2020: p. 1-16.
400. Tunagür, M.T., *Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı erkek çocuklarda silik nörolojik belirtilerin yürütücü işlevler ve serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör düzeyi ile ilişkisi*.
401. Hofman, K.J., et al., *Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype*. The Journal of pediatrics, 1994. **124**(4): p. S1-S8.
402. Alamiri, B., et al., *Neurological soft signs and cognitive performance in early childhood*. Developmental psychology, 2018. **54**(11): p. 2043.
403. Thorell, L.B. and C. Wåhlstedt, *Executive functioning deficits in relation to symptoms of ADHD and/or ODD in preschool children*. Infant and Child Development, 2006. **15**(5): p. 503-518.
404. Yasumura, A., et al., *Neurobehavioral and hemodynamic evaluation of Stroop and reverse Stroop interference in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. Brain and Development, 2014. **36**(2): p. 97-106.
405. Silverstein, M.J., et al., *The relationship between executive function deficits and DSM-5-defined ADHD symptoms*. Journal of attention disorders, 2020. **24**(1): p. 41-51.
406. Gong, J., et al., *Neurological soft signs in children with attention deficit hyperactivity disorder: Their relationship to executive function and parental neurological soft signs*. Psychiatry Research, 2015. **228**(1): p. 77-82.
407. Chen, Y., et al., *Disrupted brain functional networks in drug-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder assessed using graph theory analysis*. Human brain mapping, 2019. **40**(17): p. 4877-4887.
408. Marek, S., et al., *The contribution of network organization and integration to the development of cognitive control*. PLoS biology, 2015. **13**(12): p. e1002328.
409. Zhao, J., et al., *Linking resting-state networks in the prefrontal cortex to executive function: a functional near infrared spectroscopy study*. Frontiers in neuroscience, 2016. **10**: p. 452.
410. Stanley, M.L., et al., *Changes in brain network efficiency and working memory performance in aging*. PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0123950.
411. Bassett, D.S., et al., *Task-based core-periphery organization of human brain dynamics*. PLoS computational biology, 2013. **9**(9): p. e1003171.
412. Bassett, D.S., et al., *Learning-induced autonomy of sensorimotor systems*. Nature neuroscience, 2015. **18**(5): p. 744-751.

413. Spadone, S., et al., *Dynamic reorganization of human resting-state networks during visuospatial attention*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015. **112**(26): p. 8112-8117.
414. Debrabant, J., et al., *Brain connectomics of visual-motor deficits in children with developmental coordination disorder*. The Journal of pediatrics, 2016. **169**: p. 21-27. e2.
415. Lukito, S., et al., *Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder*. Psychological Medicine, 2020. **50**(6): p. 894-919.
416. Norman, L.J., et al., *Structural and functional brain abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder: a comparative meta-analysis*. JAMA psychiatry, 2016. **73**(8): p. 815-825.
417. Gottesman, I.I. and T.D. Gould, *The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions*. American journal of psychiatry, 2003. **160**(4): p. 636-645.
418. Franke, B., et al., *Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan*. European Neuropsychopharmacology, 2018. **28**(10): p. 1059-1088.
419. Van Lieshout, M., et al., *The course of neurocognitive functioning and prediction of behavioral outcome of ADHD affected and unaffected siblings*. Journal of abnormal child psychology, 2019. **47**(3): p. 405-419.
420. Kendler, K.S. and M.C. Neale, *Endophenotype: a conceptual analysis*. Molecular psychiatry, 2010. **15**(8): p. 789-797.
421. Barry, R.J., A.R. Clarke, and S.J. Johnstone, *A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography*. Clinical neurophysiology, 2003. **114**(2): p. 171-183.
422. Hale, T.S., et al., *ADHD familial loading and abnormal EEG alpha asymmetry in children with ADHD*. Journal of Psychiatric Research, 2010. **44**(9): p. 605-615.
423. Robbie, J.C., et al., *Coherence in children with AD/HD and excess alpha power in their EEG*. Clinical Neurophysiology, 2016. **127**(5): p. 2161-2166.
424. Clerkin, S.M., et al., *Thalamo-cortical activation and connectivity during response preparation in adults with persistent and remitted ADHD*. American Journal of Psychiatry, 2013. **170**(9): p. 1011-1019.
425. Wetterling, F., et al., *Impaired reward processing in the human prefrontal cortex distinguishes between persistent and remittent attention deficit hyperactivity disorder*. Human Brain Mapping, 2015. **36**(11): p. 4648-4663.
426. Mattfeld, A.T., et al., *Brain differences between persistent and remitted attention deficit hyperactivity disorder*. Brain, 2014. **137**(9): p. 2423-2428.
427. Betzel, R.F., et al., *Dynamic fluctuations coincide with periods of high and low modularity in resting-state functional brain networks*. NeuroImage, 2016. **127**: p. 287-297.
428. Brier, M.R., et al., *Functional connectivity and graph theory in preclinical Alzheimer's disease*. Neurobiology of aging, 2014. **35**(4): p. 757-768.
429. Fornito, A., A. Zalesky, and M. Breakspear, *The connectomics of brain disorders*. Nature Reviews Neuroscience, 2015. **16**(3): p. 159-172.
430. Meunier, D., R. Lambiotte, and E.T. Bullmore, *Modular and hierarchically modular organization of brain networks*. Frontiers in neuroscience, 2010. **4**: p. 200.
431. Sporns, O. and R.F. Betzel, *Modular brain networks*. Annual review of psychology, 2016. **67**: p. 613.

432. Vértes, P.E. and E.T. Bullmore, *Annual research review: growth connectomics—the organization and reorganization of brain networks during normal and abnormal development*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2015. **56**(3): p. 299-320.



ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Nörolojik Silik Belirtiler ve Yürütücü İşlevlerin QEEG Parametreleri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Merve KUZ
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2022

Amaç: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), genel olarak erken çocuklukta başlayan, bireyin yaşına uygun olmayan dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileriyle seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur. DEHB'deki temel eksiklik olarak davranışsal inhibisyon bozukluğu öne sürülmüştür. Silik nörolojik belirtilerin (SNB) DEHB'li çocuklarda oldukça yaygın saptandığı ve ortak nörobiyolojik kökenleri olduğu gösterilmiştir. Araştırmamızda DEHB tanısı olan çocukların sağlıklı grupla SNB, yürütücü işlevler ve dinlenme anında çekilen qEEG parametrelerinden olan global bağlantısallık indisleri açısından karşılaştırılması ve bu parametrelerin birbirleriyle ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Tek merkezli, kesitsel çalışmanın örneklemi polikliniğe başvuran DEHB tanısı alan ilaç kullanmamış çocuklar ve sağlıklı tanı almamış çocuklardan oluşmaktadır. Vaka ve kontrol grubuna tanı ve semptom şiddeti için psikometrik testler, stroop testi, çizgi yönü belirleme testi uygulanarak nörolojik silik belirtilerin muayene formu yapılmıştır. Dinlenme anındaki qEEG'leri çekilerek çizge teorisiyle global bağlantısallık indisleri açısından parametreler arası ilişkiler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızın sonuçlarına göre DEHB ve kontrol grubu arasında yürütücü işlevler, SNB ve global bağlantısallık indisleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Yürütücü işlevlerle SNB arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur. Kümelenme katsayısı, yerel verimlilik, etkinlik bağlantısallık indisleriyle yürütücü işlevler arasındaki ilişki gösterilmiştir. Nörolojik silik belirtilerden toplam süre puanıyla kümelenme katsayısı ve yerel verimlilik arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Stroop bölüm 2 hata, bölüm 3 düzeltme, bölüm 5 hata ve kümelenme katsayısının DEHB'li grubu ayırt etmede en önemli prediktif parametreler olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Mevcut çalışmamızın sonucunda global bağlantısallık indisleriyle SNB ve yürütücü işlevler ilişkisi ortaya koyulmuştur. Yapılan regresyon analizinde bağlantısallık indislerinden kümelenme katsayısının en önemli qEEG parametresi olması bu parametrenin klinik pratikte tanı ve takipte yer alabilmeye aday olabileceğini gösteren bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: nörolojik silik belirtiler, qEEG, çizge teorisi, bağlantısallık

SUMMARY

TC.

SELCUK UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE

The Relationship Of Neurological Soft Sign and Executive Functions With Resting State Qeeg Parameters İn Children With Attention Deficit and Hyperactivity Disorder

Merve KUZ

Department of Child and Adolescent Psychiatry

DISSERTATION OF EXPERTISE IN MEDICINE/ Konya, 2022

Objective: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder that generally starts in early childhood and progresses with symptoms of attention deficit, hyperactivity and impulsivity that are not appropriate for the age of the individual. Behavioral inhibition disorder has been suggested as the main deficiency in ADHD. It has been shown that neurological soft signs (NSS) are very common in children with ADHD and have common neurobiological origins. In our study, it was aimed to compare the children with ADHD and the healthy group in terms of NSS, executive functions and global connectivity indices, which are among the qEEG parameters taken at rest, and to evaluate the relationship of these parameters with each other.

Method: The sample of the single-center, cross-sectional study consisted of drug-free children diagnosed with ADHD and healthy undiagnosed children. Psychometric tests, stroop test, line direction determination test were applied to the case and control group for diagnosis and symptom severity, and an examination form of NSS was made. By taking qEEGs at rest, the global connectivity indices obtained by graph theory and the relationships between other parameters were evaluated.

Results: According to the results of our study, a significant difference was found between the ADHD and control groups in executive functions, NSS and global connectivity indices. A significant relationship was also found between executive functions and NSS. The relationship between network indices such as clustering coefficient, local efficiency, efficiency and executive functions is shown. A significant negative correlation was found between total duration score, clustering coefficient and local efficiency, which is one of the neurological soft symptoms. Stroop section 2 error, section 3 correction, section 5 error and clustering coefficient were found to be the most important predictive parameters in differentiating the ADHD group.

Conclusion: As a result of our present study, the relationship between connectivity indices and NSS and executive functions has been demonstrated. The fact that the clustering coefficient, one of the connectivity indices, is the most important qEEG parameter in the regression analysis, can be considered as a result showing that this parameter can be involved in diagnosis and follow-up in clinical practice.

Keywords: neurological soft signs, qEEG, graph theory, connectivity