

Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Olan Okul Öncesi Çocuklarda Anormal Beyin Gelişimi Belirgindir

Lisa A. Jacobson,^{1,2}Deana Crocetti,⁽¹⁾Benjamin Dirlikov,⁽¹⁾Keith Slifer,^(1,2)Martha Bridge Denckla,^{1,2}Stewart H. Mostofsky,^{1,2}ve E. Mark Mahone^(1,2)

¹Kennedy Krieger Enstitüsü, Baltimore, Maryland

²Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesi, Baltimore, Maryland

(19 Haziran 2017'de alındı; 5 Ocak 2018'de son düzeltme yapıldı; 29 Ocak 2018'de kabul edildi; 26 Mart 2018'de ilk kez çevrimiçi olarak yayınlandı)

Özet

Amaçlar: Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukluğun erken dönemlerinde belirti veren yaygın bir nörolojik bozukluktur. Giderek artan kanıtlar, okul çağındaki çocuklarda birden fazla beyin bölgesinde anormal beyin gelişiminin belirgin olduğunu göstermektedir; ancak, bu tür farklılıkların tipik olarak semptom başlangıcının meydana geldiği okul öncesi yıllarda dikkate değer olup olmadığını inceleyen az sayıda çalışma vardır. **Yöntemler:** Yüksek çözünürlüklü anatomik (MPRAGE) görüntüler ile bilişsel ve davranışsal ölçümler, 4-5 yaşlarında ilaç kullanmayan toplam 90 okul öncesi çocukta (52'si DEHB, 38'i DEHB olmayan; %64,4'ü erkek) analiz edilmiştir. **Sonuçlar:** Sonuçlar, DEHB'li çocuklarda bilateral frontal, parietal ve temporal lob gri madde hacimlerinde tipik olarak gelişmekte olan çocuklara göre azalmalar olduğunu ve en büyük etki büyüklüklerinin sağ frontal ve sol temporal lob hacimleri için kaydedildiğini ortaya koymuştur. Frontal lob alt bölgeleri incelendiğinde, gruplar arasındaki en büyük etki boyutları sol orbitofrontal korteks, sol primer motor korteks (M1) ve sol tamamlayıcı motor kompleks (SMC) için belirgindir. Belirli alt bölgelerdeki (sol prefrontal, sol premotor, sol frontal göz alanı, sol M1 ve sağ SMC) DEHB ile ilişkili azalmalar semptom şiddeti ile anlamlı şekilde ilişkililiydi, öyle ki hiperaktif/dürtüsel semptomların daha yüksek derecelendirmeleri azalmış kortikal hacimlerle ilişkililiydi. **Sonuçlar:** Bu bulgular, DEHB'li okul öncesi çocuklarda kortikal hacmin ilk kapsamlı incelemesini temsil etmekte ve DEHB'deki anormal beyin yapısının gelişimin çok erken dönemlerinde belirgin olduğuna dair kanıt sağlamaktadır. Ayrıca bulgular, anormal beyin gelişiminin gelişimsel yörüngelerinin çocukluk DEHB'sindeki semptomların ortaya çıkışıyla nasıl ilişkili olduğuna dair anlayışımızı geliştirmek için zemin hazırlamaktadır. (*JINS*, 2018, 24, 531-539)

Anahtar Kelimeler: Dikkat, Manyetik rezonans görüntüleme, Davranış derecelendirme ölçeği, Bilişsel işlevsellik, Çocuklar, Gelişimsel engelliler

GİRİŞ

Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) belirtileri yaygındır (Pastor, Reuben, Duran, Hawkins, 2015) ve genellikle gelişimin erken dönemlerinde belirgindir (Arnett, MacDonald, Pennington, 2013); 4 yaşına kadar çocukların %40'ı DEHB tanı kriterlerine uyan dikkat veya hiperaktivite-dürtüsellik ile ilgili ebeveyn tarafından bildirilen sorunlar sergilemektedir (Smidts & Oosterlaan, 2007). Aslında, DEHB okul öncesi yıllarda en sık teşhis edilen psikopatoloji türüdür (Armstrong & Nettleton, 2004) ve erken çocukluk döneminde başlaması önemli uzun vadeli sağlık ve ekonomik maliyetlerle ilişkilidir (Chorozoglou ve ark., 2015).

DEHB, okul çağındaki ve ergenlik çağındaki gençlerde daha küçük genel beyin hacimleri (Friedman ve Rapoport, 2015), toplam gri madde hacimlerinde azalmalar (Batty ve ark., 2010) ve kortikal olgunlaşmada gecikmeler (Shaw ve ark., 2007) . dahil olmak üzere yaygın yapısal beyin anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir.Daha spesifik bulgular, prefrontal ve premotor alanlardaki bölgesel yapısal anomaliler de dahil olmak üzere, sürekli olarak dikkat kontrolü için önemli ağlar üzerinde yoğunlaşmıştır (Dirlikov ve ark., 2015; Shaw ve ark., 2006; Yang, Carrey, Ber- nier ve MacMaster, 2015), tamamlayıcı motor kompleksi (Mahone, Ranta ve diğerleri, 2011) ve bazal ganglionlar (Nakao, Radua, Rubia ve Mataix-Cols, 2011; Qiu ve diğerleri, 2009), bu farklılıklar yetişkinlikte de görülmektedir (Greven ve diğerleri, 2015; Nakao ve diğerleri, 2011). Orta, (sağ) alt ve orbital frontal giruslar dahil olmak üzere prefrontal kortikal bölgelerdeki kortikal olgunlaşma oranı (Shaw ve ark., 2011) ve gri maddede gözlenen azalmalar (örn.

Yazışma ve yeniden basım talepleri için: Lisa A. Jacobson, Nöropsikoloji Bölümü, Kennedy Krieger Enstitüsü, 1750 E. Fairmount Avenue, Baltimore, MD 21231. E-posta: jacobson@kennedykrieger.org

sağ frontoparietal bölgelerde (Almeida Montes ve ark., 2013), 2015), premotor ve primer motor kortekste (Dirlikov ve ark. ve tamamlayıcı motor komplekste (Mahone, Ranta ve ark., 2011)) ve/veya kalınlıkgörülen anomaliler çocuklarda ve/veya ergenlerde

DEHB semptomlarının şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. DEHB'li çocuklarda yapısal beyin anomalilerini inceleyen çalışmaların çoğu okul çağındaki örnekleri incelemiştir. Erken dikkat kontrolü için önemli bölgelerdeki erken anormal gelişim daha sonra bu ağlardaki kilit yapıların gelişimini etkileyebilse de (Limper-opoulos, Chilingaryan, Guizard, Robertson ve Du Plessis, 2010), DEHB'li daha büyük çocuklarda görülen beyin anomalilerinin semptom başlangıcına daha yakın olup olmadığını inceleyen çok az çalışma vardır. DEHB'li çok küçük çocuklarda bugüne kadar yapılan tek çalışmada kortikal kalınlık (Yang ve ark., 2015) veya hacimlerde (Mahone, Crocetti ve ark., 2011) çok az farklılık bulunmuştur; ancak her iki örnek de küçüktür ve daha önce belirtilen DEHB ile ilişkili işlev bozukluğu ile ilişkili frontal bölgelerin daha yakından incelenmesi farklı sonuçlar verebilir. Okul öncesi dönemde, özellikle frontal kortekslerde kortikal hacimlerde dinamik değişiklikler göz önüne alındığında (Brown & Jernigan, 2012), dikkat ve tepki kontrolünün gelişimi için önemli olan bölgelerin daha fazla araştırılması

küçük çocuklardan oluşan iyi güçlendirilmiş örneklerde kontrol gereklidir. DEHB semptomlarının erken başlangıcı ve gelişimi göz önüne alın-

Gözlemlenen beyin anomalilerinin zihinsel doğası, DEHB'li çok küçük çocuklarda erken beyin farklılıklarının daha fazla incelenmesi, bozukluğunun anlaşılmasını iletirmek için kritik öneme sahiptir. Bu çalışma, DEHB'li okul öncesi çocuklar ile tipik olarak gelişmekte olan akranları arasındaki beyin gelişimindeki anatomik farklılıkları daha kapsamlı bir şekilde incelemeye yönelik ilk adımı temsil etmektedir. DEHB'li büyük çocuklardaki bulgularla tutarlı olarak, DEHB'li küçük çocuklarda kortikal, özellikle de frontal gelişimin, tipik olarak gelişmekte olan akranlarına göre anormal olacağı varsayılmıştır. Bir ön araştırma (Mahone, Crocetti ve ark.,

2011) bir alt örneklem içinde ($N=26$ okul öncesi çocuk, 13 DEHB) daha önce anlamlı bir grup bulamamıştı.

Kortikal hacimlerdeki farklılıklar, küçük örneklem büyüklüğü göz önüne alındığında potansiyel olarak güç eksikliğini yansıttığını varsaymışlardır.

Lobar çok değişkenli varyans analizleri (MANOVA) için orijinal pilot örnekleminden ($n=23$) elde edilen verilere dayalı güç hesaplamaları .108 (sol hemi-küre lobar hacimleri) ve .169 (sağ hemisfer lobar hacimleri). Pilot örnekteki her bir spesifik lobar grup farkı için hesaplanan Cohen's d 'ye dayanarak

$r=.90$ tekrarlanan MRI ölçümleri için güvenilirlik, örnek-Mevcut durumda .80'lik güç için gereken grup büyüklükleri (grup başına)

çalışma 13 (sağ frontal lob) ile 47 (sol parietal lob) arasında değişmektedir. Bu çalışma, bu farklılıkları çok daha büyük (ve yeterli) bir alanda daha kapsamlı bir şekilde araştırmayı amaçlamıştır.

güçlendirilmiş) DEHB'li okul öncesi çocuklardan oluşan bir örneklem ($N=90$). İçinde

Buna ek olarak, bu çalışmanın yöntemleri

DEHB'li gençlerde özellikle frontal bölgeleri incelemek için tasarlanmış sofistike frontal lob parselasyon tekniği (örneğin, Ranta atlası: Ranta ve ark., 2009, 2014).

Bu çalışmada, DEHB olan ve olmayan 90 ilaç kullanmayan okul öncesi çocuk (4-5 yaş) arasında bölgesel olarak spesifik beyin hacmindeki farklılıklar araştırılmış ve belirli bölgesel beyin hacimleri ile semptom şiddeti arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

YÖNTEMLER

Çalışma Prosedürleri

Katılımcılar toplumdaki, kreşlerden ve çocuk doktorlarının ofislerinden toplanmıştır. İlgilenen ebeveynlere bir çalışma açıklaması sunulmuş, katılımcı uygunluğunu belirlemek için bir telefon görüşmesi yapılmış, soruları yanıtlamak için bir araştırma asistanıyla yüz yüze görüşülmüş ve ardından bilgilendirilmiş onam imzalatılmıştır; çocuklar sözlü onay vermiştir. Kayıttan sonra, katılımcılar bilişsel ve dil işlevselliği ölçümlerini içeren bir değerlendirme bataryasını tamamlarken, ebeveynler de davranış derecelendirme ölçeklerini doldurmuştur. Değerlendirme ziyareti ile birlikte planlanan taramalardan önce sahte MRI tarama eğitimi verilmiştir. Tüm prosedürler Johns Hopkins Hastanesi Kurumsal İnceleme Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Katılımcılar

Katılımcıların çalışma ziyareti sırasında 4 yaş, 0 ay ile 5 yaş, 11 ay arasında olmaları gerekmektedir.

Dahil etme ve hariç tutma prosedürleri

Katılımcılar, tıbbi/gelişimsel geçmişin gözden geçirilmesi ve/veya çalışma değerlendirmesi *yoluyla* tespit edilen aşağıdaki durumlardan herhangi biri nedeniyle hariç tutulmuştur: (1) zihinsel engellilik veya otizm spektrum bozukluğu tanısı; (2) bilinen görme bozukluğu; (3) psikiyatrik bozukluk (DEHB dışında) için ilaç tedavisi; (4) karşıt olma karşı gelme bozukluğu veya uyum bozukluğu dışında DSM-IV tanı öyküsü; (5) nörolojik bozukluk (örn. epilepsi, travmatik beyin hasarı, Tourette sendromu); (6) belgelenmiş işitme kaybı ≥ 25 dB; (7) fiziksel, cinsel veya duygusal istismar öyküsü; (8) MRG için tıbbi kontrendikasyon; veya (9) Tam Ölçekli IQ < 80 . Ayrıca, gelişimsel dil bozukluğu olan çocuklar hariç tutulmuştur. bozukluğu (DLD) ya ilk telefon taraması sırasında, önceki değerlendirmeye dayalı olarak (mevcut değerlendirmeden sonraki 1 yıl içinde tamamlanmış) ya da çalışma ziyareti sırasında belirlenmiştir. DDB'nin dışlanması, dil bozukluklarının DEHB'nin temel özellikleri olan inhibitör kontrol, yanıt hazırlama ve çalışma belleğinin gelişimini etkileyebileceğini öne süren literatüre uygundur (Hagberg, Miniscalco ve Gillberg, 2010). Tekrarlanan sahte tarama eğitiminden sonra görüntülemeyi tamamlayamayan çocuklar da hariç tutulmuştur.

Başlangıçta işe alınanlardan ($N=142$) 15 katılımcı telefonda katılım için uygun olmadığına karar verildi tarama veya ilk davranışsal ölçümlere dayalı olarak. Başlangıçta uygun görülenlerden bir katılımcı, çalışma tamamlanmadan önce çekilmeyi tercih etmiş ve geriye ilk kayıt kalmıştır

129 okul öncesi çocukta oluşmaktadır. Hem davranışsal eğitimi ($n=119$) hem de MR görüntülemeyi ($n=103$) başarıyla tamamlayanlardan beşinin daha sonra uygun olmadığı belirlenmiştir. Tesadüfi görüntüleme bulgularına ve yazılım kayıtlarına dayanarak

trasyon hataları sekiz çocuğun görüntüleme verilerinin kullanılamamasına neden olmuştur. Kullanılabilir görüntüleme ve davranış verileri ile çalışmada kalan toplam 90 okul öncesi çocuk (38 tipik gelişim gösteren, 52 DEHB'li).

Grup ataması için tanı yöntemleri NIH Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisi Olan Okul Öncesi Çocuklar (PATS) Çalışmasından uyarlanmıştır (Kollins ve ark., 2006; Posner ve ark., 2007). DEHB tanısı, Çocuklar için Tanısal Görüşme Çizelgesi-Genç Çocuk (YC-DISC; 4 yaşındakiler için kullanılır) ebeveyn raporuna dayalı olarak değiştirilmiş DSM-IV-TR kriterleri kullanılarak konulmuştur (Lucas, Fisher ve Luby, 1998, 2008) veya Diag- nostic Interview for Children and Adolescents, Fourth Edition (DICA-IV; 5 yaş için kullanılır) (Reich, Welner, & Herjanic, 1997) ve Conners' Parent Rating Scales-Revised (CPRS) (Conners, 1997) DSM-IV DEHB Ölçekleri (Ölçek L ve M). YC-DISC, DSM-IV tarafından tanımlanan ve küçük çocuklarda görülen yaygın psikiyatrik bozuklukları değerlendiren oldukça yapılandırılmış, bilgisayar destekli bir tanı aracıdır; DICA-IV ise daha büyük çocuklar ve ergenler için paralel versiyonudur. DEHB grubuna dahil edilmek için çocukların T-skorları

≥ 65 CPRS DSM-IV DEHB Ölçeklerinden birinde veya her ikisinde, yapılandırılmış görüşme yoluyla belgelendiği üzere en az 6 ay boyunca semptomların varlığı ve durumlar arası bozulma kanıtı (tüm çocuklar okula kayıtlı olmadığından, evde ve akranlarıyla ilgili sorunların ebeveyn raporu olarak tanımlanmıştır).

Uygunluk/dışlama kriterlerini karşılayan çocuklar kontrol grubuna yalnızca (1) DEHB tanısı konmuş bir kardeşleri yoksa, (2) kategorik kriterlere uymuyorlarsa dahil edilmişlerdir. YC-DISC veya DICA-IV'te herhangi bir bozukluk için tanı kriterleri ve (3) CPRS DSM-IV DEHB ölçeklerinde T skorları < 65 .

Değerlendirme Yöntemleri

Wechsler Okul Öncesi ve İlköğretim Zeka Ölçeği-Üçüncü Baskı (WPPSI-III) (Wechsler, 2002)

WPPSI-III, IQ'yu (FSIQ) değerlendirmek için kullanılan, bireysel olarak uygulanan, norm referanslı bir erken bilişsel yetenek testidir.

Dil İşlevlerinin Klinik Değerlendirmesi-Okul Öncesi- 2 (CELF-P2) (Wiig, Secord, & Semel, 2004)

CELF-P2, okul öncesi çocuklarda dil bozukluklarını belirlemek için kullanılan, bireysel olarak uygulanan, norm referanslı bir testtir. CELF-P2'nin Alıcı Dil veya İfade Edici Dil İndeksinde -1,5 SD'nin altında veya her iki indekste de -1,0 SD'nin altında puan alan çocuklar hariç tutulmuştur.

Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği-Gözden Geçirilmiş, Uzun Form (CPRS) (Conners, 1997)

DEHB belirti şiddetinin boyutsal derecelendirmeleri CPRS'nin DSM-IV odaklı ölçekleri kullanılarak elde edilmiştir,

Ölçek L (DSM-IV Dikkatsiz) ve Ölçek M (DSM-IV Hiperaktif/İmpulsif) dahil.

MRI Yöntemleri

Okul öncesi çocukların taramalar için hazırlanması

Çocuklarda MRG taraması, özellikle DEHB ile ilişkili davranışları olan küçük çocuklar için doğası gereği zordur. İki sorunun üstesinden gelinmesi gerekir: birincisi, çocukların MR ortamına isteyerek girmelerini sağlamak ve ikincisi, iyi veri elde etmek için başlarını yeterince sabit tutmak. Nörogelişimsel bozukluğu olan küçük çocuklarda baş hareketi özel bir zorluktur. Bu çalışmada, küçük çocuklar ve gelişimsel engelleri olanlar için tasarlanmış sahte bir MRI tarayıcısıyla pratik yapmayı içeren kısa (15-30 dakika) bir davranış protokolü kullanılmıştır (Slifer, Cataldo, Gerson ve Tucker, 1994); kullanılan davranışsal prosedürlerin tam bir açıklaması Mahone, Crocetti ve diğerlerinde bulunabilir (2011). Taramalar, çalışma ziyaretinin ikinci günü öğleden sonra, testlerin tamamlanmasını, öğle yemeği molasını ve sahte tarama prosedürlerinin başarıyla tamamlanmasını takiben gerçekleştirilmiştir. Sahte tarama uygulamasının tekrarlanması gereken durumlarda, ikinci oturum ve gerçek tarama, ailelerin uygun gördüğü başka bir günün öğleden sonrasında gerçekleştirilmiştir.

Görüntüleme yöntemleri

Tüm taramalar 3.0T Philips Gyro-ScanNT tarayıcı kullanılarak tamamlanmıştır. Manyetizasyonla Hazırlanmış Hızlı Gradyan Geri Çağrılan Eko (MPRAGE) görüntüleri volümetrik görüntüleme için kullanıldı.

değerlendirme. Dilim kalınlığı= 1,0 mm; görüş alanı= 26 cm; Matris boyutu: 256× 256. Bir Hassasiyet Kodlaması (SENSE) bobini, hava-doku arayüzünde sinyal düşmesine neden olabilen makroskopik manyetik duyarlılık etkilerinden kaynaklanan geometrik bozulma artefaktlarını gidermek için kullanılmıştır. Kortikal yeniden yapılandırma ve hacimsel segmentasyon, belgelenmiş ve çevrimiçi olarak ücretsiz indirilebilen Freesurfer görüntü analiz paketi ile gerçekleştirildi (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). İyi bir veri kalitesi sağlamak için, her MPRAGE taraması için üç aşamada titiz bir nitel hareket değerlendirmesi kullanılmıştır.

İlk olarak, MPRAGE tarayıcıda kaba hareket artefaktları (örn. çınlama, bulanık gri-beyaz madde sınırları, çerçeve kaymaları, pikselleşme) açısından görsel olarak incelenmiş ve aşırı hareket tespit edilirse çocuğa düzeltici geri bildirimin ardından yeni bir MPRAGE denenmiştir. Ayrıca, eğitimli bir araştırma ekibi üyesi, hareketi en aza indirmeye yardımcı olmak için gerektiğinde çocuğun yanında oturmuştur. İkinci olarak, her bir MPRAGE için görsel inceleme 2 değerlendirici tarafından gerçekleştirilmiş ve 1 ("iyi") ile 5 ("kötü") arasındaki bir ölçekte kalite derecelendirmesi onların mutabakatına dayanmıştır. İyi olarak sınıflandırılan görüntülerde görünür bozulma, çınlama, gölgelenme, deneğin konumunda kayma, sinyal kaybı veya bulanıklaşma (yani, sinyal-gürültü oranının düşmesi nedeniyle kısmi hacimlenme) belirtisi yoktu. 2'den 5'e kadar puan alan görüntüler yukarıda listelenen hareket artefaktı kategorilerinin değişen derecelerini sunmaktadır; düşük kaliteli taramalar (5 puan)

analizlerden çıkarılmıştır. Üçüncü olarak, Freesurfer kortikal istatistiklerinde aykırı değerler tespit edilirse, parselasyon haritaları görsel olarak hatalar için incelenmiştir. Kalite derecelendirmeleri tanı grupları arasında eşit olarak dağılmıştır ($\chi^2(4) = 2.634, p = .621$).

Toplam serebral hacim ve bölgesel kortikal ölçümler hacmi Free- surfer içindeki otomatik yöntemler kullanılarak elde edilmiştir. Freesurfer, Talairach hizalaması, yoğunluk normalizasyonu, kafatası ve beyin dışı dokuların hibrit bir havza/yüzey deformasyon prosedürü ile çıkarılması, beyincik ve beyin sapının serebrumdan ayrılması ve sol ve sağ hemisferlerin bölünmesi gibi ön işleme adımlarını gerçekleştirmek için tam otomatik bir yöntem kullandı (Dale, Fischl ve Sereno, 1999; Segonne vd., 2004). İç (gri-beyaz) ve dış (gri-beyin omurilik sıvısı [BOS]) kortikal yüzeyleri tanımlamak için deforme olabilen bir yüzey algoritması kullanılmıştır (Dale ve ark., 1999). Otomatik topo- jik düzeltme, yüzey şişirme ve küresel bir atlasla kayıt da işleme akışına dahil edilmiştir (Dale ve ark., 1999; Fischl, Sereno ve Dale, 1999). Her denek için toplam serebral gri ve beyaz maddeyi içeren toplam serebral hacim (TCV), CSF hariç Freesurfer pial yüzeyi kullanılarak tahmin edilmiştir.

Frontal lob alt bölgeleri Freesurfer'da (Ranta ve ark., 2014) geliştirilen otomatik bir protokol kullanılarak oluşturulmuştur; bu protokol Ranta ve ark. (2009) tarafından açıklanan ve frontal lob içinde işlevsel olarak ilgili bölgeleri manuel olarak sınırlandırmak için sulkal-gyral işaretlerin kullanıldığı son derece güvenilir manuel yöntemeye dayalı bir frontal lob parselasyonu uygulamaktadır. Frontal lobun fonksiyonel alt bölümleri şunları içerir: primer motor korteks, anterior cin- gulate, premotor korteks bölgeleri (tamamlayıcı motor kompleks [SMC], frontal göz alanı ve lateral premotor korteks) ve pre- motor korteks.

frontal korteks (PFC) bölgeleri (medial PFC, dorsolateral PFC, inferior PFC, lateral orbitofrontal korteks [OFC] ve medial OFC). Bölgesel hacimler (örn. premotor ve prefrontal hacimler) yukarıda belirtildiği gibi parselenmiş alt bölgelerin toplam hacimlerini yansıtmaktadır (örn. sol premotor korteks, sol SMC, sol ön göz alanı ve sol lateral premotor korteks hacimlerinin toplamı olarak hesaplanmıştır; sol PFC, sol medial PFC, sol dorsolateral PFC, sol inferior PFC, sol lateral OFC ve sol medial OFC hacimlerinin toplamı olarak hesaplanmıştır).

Bölgesel ve alt-bölgesel hacimler, grup içi toplam serebral hacim farklılıklarını düzeltmek için tüm analizlerde Kramer ve ark. tarafından önerilen prosedür kullanılarak normalize edilmiştir.

(2007:)mutlak ROI hacminin analiz grubunun ortalama toplam serebral hacmiyle çarpılması ve bireyin toplam serebral hacmine bölünmesi (Mahone, Ranta ve ark., 2011; Ranta ve ark., 2009).

Veri Analizi

TCV ve düzeltilmiş lobar, bölgesel ve alt bölgesel gri madde hacimlerindeki grup farklılıkları (DEHB ve TD), seri çok değişkenli varyans analizleri (ANOVA'lar) ve çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi ile takip eden *post hoc* karşılaştırmalar kullanılarak incelenmiştir. Hiyerarşik analizler şu şekilde gerçekleştirilmiştir: TCV'deki gruplar arası farklılıkların ilk incelemesini takiben, bir MANOVA lobar hacimlerdeki grup farklılıklarını incelemiş, ardından iki MANOVA prefrontal ve ardından premotor bölgeleri incelemiştir. Takip eden tek değişkenli ANOVA'lar, gruplar arası farklılıklar için premotor ve prefrontal bölgeler içindeki belirli alt bölgeleri (sol ve sağ) incelemiştir. DEHB grubundaki bölgesel hacimler ve semptom şiddeti ölçümleri arasındaki Pearson korelasyonları, daha önce gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösterdiği tespit edilen bölgeler ve alt bölgeler için beyin-davranış ilişkilerini incelemiştir.

SONUÇLAR

Örnek Demografik Bilgiler

Ortalama katılımcı yaşı 4,97 yıldır ($SD = .58$; aralık= 4,05- 5,99 yıl) (bkz. Tablo 1). Katılımcıların yaşları arasında

cinsiyet grupları ($\chi^2(1) = .048; p = .827$), el becerisi ($\chi^2(2) = .096; p = .953$; %85,6 sağ elini kullanan), ırksal dağılım ($\chi^2(4) = 5.967; p = .202$) veya Hollingshead endeksi ile tahmin edilen sosyoekonomik statü ($p = .987$). İlk olarak 1970'lerde geliştirilen Hollingshead endeksi (Hollingshead, 1975) aşağıdakilere dayanmaktadır

Yalnızca ebeveynlerin eğitimi ve mesleğine dayandığından, sosyal riskin gerçek bir ölçütü olarak sınırlılıklara sahiptir. Örnekteki yaş, Tam Ölçekli IQ ve genel dil becerileri açısından eşleştirilmiş 58 erkek (24 kontrol, 34 DEHB) ve 32 kız (14 kontrol, 18 DEHB) yer almıştır. Katılımcıların %83,3'ü Beyaz, %11,1'i Afro-Amerikan, %3,3'ü Asyalı ve %1,1'i Çok Irklıydı (%1,1'i bilinmiyor/ bildirilmedi). Katılımcıların hiçbirine uyarıcı ilaç reçete edilmemiştir.

Tablo 1. Örnek demografik ve performans özeti

| | Kontrol | | | DEHB | | | p (b) | η^2 |
|-------------------|---------|----------|-------|------|----------|-------|------------|----------|
| | n | Ortalama | SD | n | Ortalama | SD | | |
| Yaş (yıl) | 38 | 4.92 | .58 | 52 | 5.01 | .58 | .454 | .006 |
| WPPSI-3 FSIQ | 37 | 109.32 | 16.14 | 50 | 109.76 | 12.81 | .889 | .000 |
| CELF-P2 Temel Dil | 38 | 105.81 | 11.82 | 49 | 107.67 | 11.92 | .474 | .006 |
| CPRS Ölçeği L | 38 | 44.55 | 5.42 | 50 | 74.42 | 11.74 | <.001 | .711 |
| CPRS Ölçeği M | 38 | 46.05 | 6.45 | 50 | 73.48 | 10.95 | <.001 | .687 |

Not: DEHB= Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu; η^2_p = etki büyüklüğü, kısmi eta-kare; WPPSI-3= Wechsler Okul Öncesi ve İlköğretim Zeka Ölçeği, 3. Ed.FSIQ= Tam Ölçekli IQ puanı; CELF-P2= Dil Temellerinin Klinik Değerlendirmesi, Okul Öncesi, 2. Baskı; Core Lang= Temel Dil puanı; CPRS= Connors Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Gözden Geçirilmiş, Ölçek L (DSM-IV Dikkatsiz) T-skoru; Ölçek M (DSM-IV Hiperaktif/İmpulsif) T-skoru.

Birkaçı kısa bir süre sonra tedaviye başlamış olsa da, katılım zamanı.

Taramalar için Davranışsal Eğitim

Davranışsal eğitim protokolü çalışma katılımcılarının %92,2'sine (129'undan 119'u) MR görüntülemeye katılmayı öğretmede etkili olmuştur. Bunların %86,6'sı (119 kişiden 103'ü) sedasyon olmadan MR görüntü alımını başarıyla tamamlamak için yeterince hareketsiz kalabilmiştir. Katılımcıların MR çekimini başarıyla tamamlama becerileri açısından gruplar arasında bir fark yoktu. plete sahte tarama ve MR görüntü alımı ($\chi^2(2) = .420$; $p = .517$).

Toplam Serebral Hacim

Grup (DEHB < TD; $p = .011$, $\eta^2_p = .073$) ve cinsiyetin (kızlar < erkekler, $p = .011$; $\eta^2(1) = .073$) TCV üzerinde önemli bir etkisi vardı, ancak cinsiyet-grup etkileşimi yoktu ($p = .859$). Örneklemin dar yaş aralığında, yaş TCV ile korelasyon göstermemiştir ($r = .184$; $p = .082$). TCV'deki gruplar arası genel farklılıklar göz önüne alındığında, bölgesel ve alt-bölgesel hacimleri sonraki tüm analizlerde normalize edilmiştir.

Lobar Hacimler

Normalizasyondan sonra, DEHB'li çocuklarda lobar GM hacimleri kontrollere göre frontal, temporal ve parietal loblarda iki taraflı olarak önemli ölçüde azaldı ve en büyük sağ frontal için kaydedilen etki $= .213$ ve sol tem-büyükklükleri ($\eta^2(1) = .216$) lob hacimleri (bkz. Tablo 2). Gruplar içinde, lobar hacimlerin hiçbirisi için cinsiyetin anlamlı bir etkisi olmamıştır. hacimleri (örn. frontal, temporal, parietal veya oksipital; genel çok değişkenli: TD $p = .858$; DEHB $p = .432$).

Frontal Lob Alt Bölümleri

Premotor ve prefrontal bölgeler

Normalize edilmiş frontal bölgeleri (örn. prefrontal ve premotor b ö l g e l e r) inceleyen MANOVA'ların sonuçları

Genel grup etkisi her iki model için de iki taraflı olarak anlamlıydı (prefrontal bölge $p = .0004$; $\eta^2_p = .134$; premotor bölge $p < .0001$; $\eta^2_p = .202$; kontroller > DEHB; bkz. Tablo 3). Yaş bölgesel hacimlerle ilişkili değildi (prefrontal:

$r = -.109$; $p = .309$; premotor: $r = .020$; $p = .855$).

Premotor ve prefrontal alt bölgeler

Spesifik bulgular, DEHB'li çocuklarda bilateral prefrontal ve premotor bölgelerde GM hacimlerinin önemli ölçüde azaldığı birden fazla alan olduğunu göstermektedir (bkz. Tablo 3). Grup farklılıkları için en büyük etki boyutları solda gözlenmiştir LOFC, $\eta^2_p = .116$, sol birincil motor korteks (M1, $\eta^2_p = .129$) ve sol SMC ($\eta^2_p = .117$).

Beyin-Davranış İlişkileri

Beyin-davranış korelasyonları incelendiğinde, DEHB grubunda GM hacimleri ve semptom şiddeti arasında spesifik bir ilişki modeli gözlenmiştir (bkz. Tablo 4). Bilateral frontal ve parietal lob hacimlerinin yanı sıra sağ temporal lob hacmi de hiperaktif/dürtüsel semptom şiddeti (CPRS M ölçeği) ile korelasyon göstermiş ve frontal alt bölgelerinde spesifik ilişkiler ortaya çıkmıştır. Prefrontal (sol: $r = -.332$; $p < .01$; sağ: $r = -.292$; $p < .05$) ve premotor (sol: $r = -.318$; $p < .05$; sağ: $r = -.254$; $p < .05$) hacimleri ve özellikle sağ DLPFC ($r = -.253$; $p < .05$), sol FEF hacmi ($r = -.426$; $p < .01$), sol primer motor hacmi ($r = -.279$; $p < .05$) ve sağ SMC ($r = -.315$; $p < .05$) semptomlar ile anlamlı ve negatif korelasyon göstermiştir.

Öyle ki, daha yüksek hiperaktivite derecelendirmeleri (CPRS M ölçeği) daha düşük kortikal hacimlerle ilişkilendirilmiştir (Şekil 1). Dikkatsizlik derecelendirmeleri ile ilgili olarak, sadece sol parietal lob hacimleri ($r = -.279$; $p < .05$) ilişkiliydi daha fazla dikkatsizlik şiddeti ile (CPRS L ölçeği).

TARTIŞMA

Bu bulgular, okul öncesi dönem kadar erken bir dönemde anormal kortikal gelişim için güçlü kanıtlar ortaya koyan ilk bulgular arasındadır.

Tablo 2. Lobar kortikal gri madde hacimleri (mm³) (ham)

| Bölge | Kontrol | | DEHB | | <i>p</i> | (η) _{2p} |
|-----------------------|------------|----------|-----------|----------|----------|-------------------|
| | Ortalama | SD | Ortalama | SD | | |
| Toplam serebral hacim | 1004418.81 | 13588.21 | 959106.59 | 11615.89 | .013 | .068 |
| Frontal lob (sol) | 96640.13 | 9007.78 | 91965.12 | 8640.52 | .0001 | .161 |
| Frontal lob (sağ) | 100563.13 | 10589.46 | 95235.87 | 9012.74 | <.0001 | .213 |
| Temporal lob (sol) | 73215.21 | 7336.15 | 69152.62 | 6558.72 | <.0001 | .216 |
| Temporal lob (sağ) | 72067.08 | 6725.43 | 68822.08 | 6631.36 | <.0001 | .190 |
| Parietal lob (sol) | 85090.05 | 10074.98 | 81524.65 | 7795.27 | .0008 | .122 |
| Parietal lob (sağ) | 86591.55 | 8397.67 | 82381.04 | 8072.81 | .0001 | .170 |
| Oksipital lob (sol) | 20603.21 | 2512.52 | 20454.52 | 3254.29 | .739 | .001 |
| Oksipital lob (sağ) | 20494.58 | 2883.31 | 20559.96 | 2566.63 | .853 | .000 |

Not. DEHB= Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu; *p*: normalleştirilmiş hacimler için gruplar arası anlamlılık; η^2 = etki büyüklüğü, kısmi Normalleştirilmiş hacimlerdeki gruplar arası farklılıklar için eta-kare.

Tablo 3. Alt bölge kortikal gri madde hacimleri (mm³) (ham)

| Bölge | Sol | | | | | | Doğru. | | | | | |
|----------------------------------|----------|---------|----------|---------|------------|------------|----------|---------|----------|---------|------------|------------|
| | Kontrol | | DEHB | | <i>p</i> * | η^2_p | Kontrol | | DEHB | | <i>p</i> * | η^2_p |
| | Ortalama | SD | Ortalama | SD | | | Ortalama | SD | Ortalama | SD | | |
| Prefrontal bölgeler ^a | 64920.58 | 6541.69 | 62568.31 | 6226.37 | .0090 | .075 | 68550.18 | 7045.15 | 65072.73 | 6621.68 | .0001 | .160 |
| DLPFC | 19296.84 | 2678.41 | 18743.79 | 2988.97 | .203 | .018 | 21589.11 | 2815.77 | 20045.23 | 3009.45 | .001 | .109 |
| MPFC | 15696.24 | 1731.07 | 15124.02 | 1787.93 | .056 | .041 | 16548.61 | 1690.60 | 15861.85 | 1963.46 | .019 | .061 |
| ILPFC | 12165.50 | 1987.78 | 11708.52 | 1515.31 | .181 | .020 | 12858.29 | 1915.00 | 12674.12 | 1814.04 | .580 | .003 |
| MOFC | 3999.53 | 949.50 | 4223.96 | 713.25 | .119 | .027 | 5778.66 | 927.86 | 5339.46 | 707.67 | .003 | .096 |
| LOFC | 13762.47 | 1778.73 | 12768.02 | 1607.71 | .001 | .116 | 11775.53 | 1808.88 | 11152.08 | 1173.14 | .015 | .065 |
| Premotor bölgeler ^a | 16481.47 | 2261.65 | 15065.88 | 1872.85 | .0002 | .144 | 16128.53 | 2163.45 | 14764.50 | 2013.61 | .0003 | .139 |
| FEF | 2675.11 | 486.54 | 2336.29 | 548.03 | .003 | .093 | 2243.26 | 575.29 | 2041.96 | 590.02 | .116 | .028 |
| LPM | 7427.84 | 1449.44 | 6949.87 | 1084.99 | .050 | .043 | 8240.37 | 1333.33 | 7543.52 | 1368.83 | .006 | .081 |
| SMC | 6378.53 | 1006.95 | 5779.73 | 862.91 | .001 | .117 | 5644.89 | 883.02 | 5179.02 | 845.98 | .005 | .088 |
| M1 | 13211.87 | 1726.35 | 12129.44 | 1761.93 | .001 | .129 | 14137.84 | 2550.26 | 13536.08 | 2057.20 | .125 | .026 |
| ACC | 7005.42 | 1127.20 | 6789.10 | 957.22 | .296 | .012 | 6721.42 | 1282.06 | 6555.12 | 1017.33 | .534 | .004 |

Not. DEHB= Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu; η^2_p = normalleştirilmiş hacimlerdeki farklılıklar için kısmi eta-kare; DLPFC= dorsolateral prefrontal korteks; MPFC= medial prefrontal korteks; ILPFC= inferolateral prefrontal korteks; MOFC= medial orbital prefrontal korteks; LOFC= lateral orbital prefrontal korteks; FEF= frontal göz alanı; LPM= lateral premotor korteks; SMC= ek motor korteks; M1= primer motor korteks; ACC= anterior singulat korteks.

*p**: normalize hacimler için gruplar arası anlamlılık.

^aİlgili alt bölgelerin toplamı olarak hesaplanan prefrontal ve premotor bölge hacimleri.

DEHB'li çocukların dikkatlice karakterize edilmiş bir örnekleminde dönem. DEHB'li çocuklar ile tipik olarak gelişmekte olan akranları arasındaki karşılaştırmaların sonuçları, DEHB'li küçük çocuklarda frontal, parietal ve temporal kortekslerde yaygın kortikal hacim azalmaları ve büyük bölgesel ve

orta ila büyük alt-bölgesel etki büyüklükleri. Ayrıca

En büyük etki boyutunu gösteren hacimsel azalmalar, sol temporal ve sağ frontal loblarda ve yanıt kontrolü ve yürütme (örn. SMC ve M1), inhibitör kontrol (lateral OFC) ile planlama ve çalışma belleği (örn. DLPFC) için önemli olan spesifik prefrontal ve premotor bölgelerde kaydedilmiştir. Bölgesel ve spesifik alt bölge hacimlerinde azalmalar, daha fazla semptom şiddeti raporları ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir.

Toplam GM hacimlerinde (Batty ve ark., 2010) ve SMC (Mahone, Ranta ve ark., 2011) dahil olmak üzere belirli prefrontal ve premotor bölgelerde (Dirlikov ve ark., 2015; Yang ve ark., 2015) DEHB'li daha büyük çocukların karakteristik yapısal beyin farklılıkları, bozukluğu olan okul öncesi çocuklarda da belirgin görünmektedir ve bu yaşlı örneklerde gözlemlenenlere göre okul öncesi çocuklarda potansiyel olarak daha büyük etki boyutları vardır. Ayrıca, erken anormal beyin gelişimi DEHB semptomları ile ilişkilidir. Bununla birlikte, DEHB'li daha büyük çocuklarda bildirilen anterior singulat kortekste hacimsel farklılıklar (Dirlikov ve ark., 2015; Villemonteix ve ark., 2015) bu örnekleme gözlenmemiştir. Ek olarak, SMC'de gruplar arası farklılıklar iki taraflı olarak bulunsun da, yalnızca sağ SMC ve sol FEF DEHB semptomatolojisi ile tutarlı ilişkiler göstermiştir; bu bulgular birlikte sonuçlar, zaman içinde işlevsel ilişkilerin dinamik bir şekilde ortaya çıktığını göstermektedir.

Gelişimsel çalışmalar, yaşamın ilk yılından itibaren serebral hemisferlerin gelişiminde sağdan sola bir eğim ve zaman içinde sağdan sola işlevsel baskınlığa doğru bir kayma ile ortaya çıkan bir işlevsel asimetri modeline işaret etmektedir.

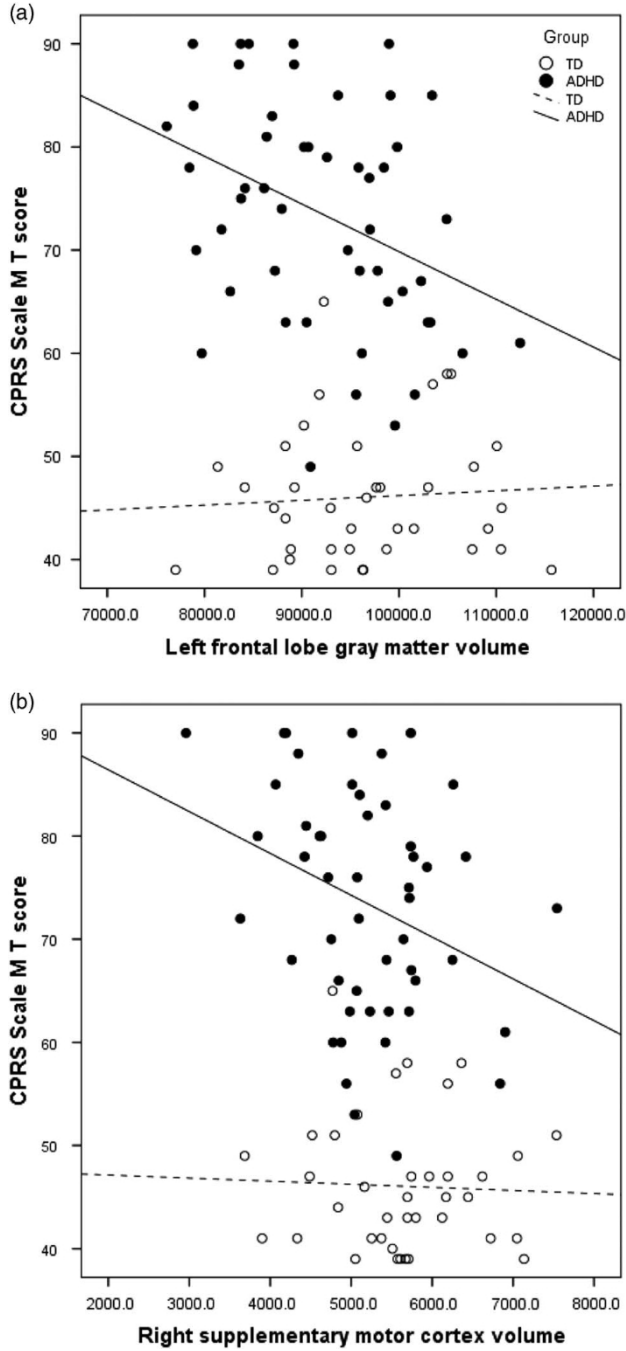
Çocuklarda işlevin lateralizasyonu yetişkinlere göre daha değişken görünmektedir, ancak kanıtlar sağ motor ve premotor bölgelerin daha erken ortaya çıktığını ve solun daha geç olgunlaştığını göstermektedir.

Tablo 4. DEHB grubunda bölgesel gri madde hacmi (ham) ve semptom şiddeti arasındaki korelasyonlar

| | CPRS L | CPRS M |
|---------------|--------|---------|
| LH frontal | -.168 | -.366** |
| RH frontal | -.137 | -.304* |
| LH temporal | -.110 | -.234 |
| RH zamansal | -.168 | -.247* |
| LH parietal | -.279* | -.237* |
| RH parietal | -.206 | -.239* |
| LH prefrontal | -.172 | -.332** |
| RH prefrontal | -.113 | -.292* |
| LH premotor | -.174 | -.318* |
| RH premotor | -.161 | -.254* |
| RH DLPFC | -.016 | -.253* |
| RH MPFC | -.065 | -.130 |
| RH MOFC | -.063 | -.123 |
| LH LOFC | -.030 | -.125 |
| RH LOFC | .111 | -.175 |
| LH FEF | -.213 | -.426** |
| RH LPM | -.086 | -.054 |
| LH SMC | -.038 | -.159 |
| RH SMC | -.160 | -.315* |

CPRS= Conners' Parent Rating Scale-Revised, Scale L (DSM-IV Inattentive) T-score, Scale M (DSM-IV Hyperactive/Impulsive) T-score; ADHD= Attention deficit/hyperactivity disorder; LH= left hemisphere; RH= right hemisphere; DLPFC= dorsolateral prefrontal cortex; MPFC= medial prefrontal cortex; MOFC= medial orbital prefrontal cortex; LOFC= lateral orbital prefrontal cortex; FEF= frontal göz alanı; LPM= lateral premotor korteks; SMC= ek motor korteks; M1= primer motor korteks;

p*<.05, *p*<.01, tek kuyruklu;



Şekil 1. Ebeveynlerin hiperaktivite/dürtüsellik derecelendirmeleri (CPRS Scale M) ile a) sol frontal gri madde hacmi arasındaki korelasyon (DEHB $R^2 = .134$) ve b) sağ tamamlayıcı motor korteks hacmi (DEHB $R^2 = .099$).

frontal ve premotor bölgeler (Best, 1988). Orbital frontal bölgelerin DLPFC'den daha erken geliştiğine (örneğin, Orzhekhovskaya, 1981), sağ OFC bütünlüğünün sol OFC'ye göre sosyal-davranışsal işlevlerle (Bechara, 2004) ve öz farkındalık gibi küresel becerilerle (Happaney, Zelazo & Stuss, 2004), DEHB'de etkilendiği bilinen becerilerle daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğuna dair daha spesifik kanıtlar vardır. Premotor işlevin özgüllüğü zaman içinde gelişiyor olabilir, öyle ki okul öncesi çocuklar henüz DEHB ile ilişkili "eksikliklere tam olarak alışmamış" olabilir.

DEHB. Sol temporal lob, SMC ve M1 ile lateral OFC'deki gruplar arası etkilerin büyük olduğuna dair bulgular, küçük çocuklarda çalışma belleği ve engelleyici kontrolün altında yatan dil gelişiminin önemli rolüne işaret edebilir (örneğin, kendi kendine konuşmanın inter-nalizasyonu, Barkley, 1997).

Ayrıca, gelişimin bu noktasında beyin gelişimindeki değişkenlik, mevcut bulgular ile daha küçük ve potansiyel olarak güçsüz bir örneklemde yapılan önceki çalışmalar arasındaki tutarsızlıkları açıklamaya yardımcı olabilir (Mahone, Crocetti ve ark., 2011). Okul öncesi dönemde tüm çocuklarda meydana gelen PFC gelişimindeki önemli değişiklikler göz önüne alındığında (Brown & Jernigan, 2012), bu çalışma DEHB'li çok küçük çocuklar ile tipik akranları arasındaki prefrontal yapısal farklılıklara bir pencere açmaktadır.

DEHB'nin erken biyobelirteçlerinin tanımlanması, durumla ilişkili yaşam boyu morbiditeyi azaltmak için hem farmakomantıksal hem de davranışsal daha hedefli müdahaleler geliştirmek için kritik öneme sahiptir. DEHB semptomları olan çocuklarla yapılan boylamsal çalışmalar, erken hiperaktivite başlangıcı ile ilişkili işlevsel sonuçlar ve uzun vadeli riskler konusunda endişe verici bir tablo çizmektedir. Okul öncesi dönemde tedavi edilseler bile, çocuklar ilkökulda semptomlar göstermeye ve işlevsel bozukluklar yaşamaya devam etmektedir (Riddle ve ark., 2013). Dahası, 3 yaşında "hiperaktif" olarak tanımlanan çocuklar, ergenlik döneminde tipik akranlarına göre daha yüksek oranda işlevsel bozulma ve psiko-patoloji göstermektedir (Smith ve ark., 2016). Yetişkin olduklarında bile, okul öncesi dönemde "hiperaktif" olarak tanımlananların yıllık sağlık hizmeti maliyetlerinin 17 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Chorozoglou ve ark., 2015).

Bu çalışmanın bulguları, DEHB'nin bazı nöro-belirteçlerinin yaşa bağlı olabileceğini ve çocukluk ve ergenlik boyunca atipik davranışsal gelişime zemin hazırlayabileceğini düşündürmektedir. Bu amaçla, DEHB'nin erken dönem biyobelirteçlerinin uzun süreli olarak incelenmeye devam edilmesi, araştırmacıların erken dönem anormal gelişim örüntülerinin (beyin ve davranış) semptomların daha sonraki sunumunu nasıl etkilediğini belirlemelerine yardımcı olabilir ve erken dönem beyin gelişiminin hangi yönlerinin semptomların devam eden şiddetiyle ilişkili olduğunu ve hangilerinin semptomlardan "iyileşme" ile ilişkili olduğunu, DEHB'li çocukların belirli alt gruplarında (örneğin kızlar) yapı ve işlevin "normalleşme" örüntülerinin incelenmesinden elde edilen bilgileri birleştirerek belirleyebilir.

Çalışmanın güçlü yönleri arasında PATS çalışmalarından (Kollins ve ark., 2006) ; sonra modellenen dikkatli grup atama/teşhis stratejisi grupların yaş, cinsiyet, IQ ve dil becerisi açısından eşleştirilmesi; ve DEHB'ye özgü bulguların daha net bir şekilde yorumlanmasını sağlamak için yaygın komorbiditelerin hariç tutulması yer almaktadır. Aynı zamanda, çeşitli sınırlamalar da mevcuttur. En önemlisi, küçük çocuklar günlük davranışlarında oldukça değişkendir ve bu yaşlarda geniş bir "normal" davranış yelpazesine sahiptirler (Blackman, 1999; Byrne, Bawden, Beattie ve De Wolfe, 2000); budurum geniş standart sapmalara ve performans ölçümlerinin güvenilirliğinin azalmasına yansımaktadır (Baron ve Anderson, 2012). Bu nedenle, okul öncesinden erken okul çağına kadar olan dönemde tanınal sınıflandırmada istikrar eksikliği de söz konusudur (Chacko, Wakschlag, Hill, Danis ve Espy, 2009); verilerin zamanın bir noktasında toplandığı göz önüne alındığında, DEHB grubundakilerin kaçının

yine de daha sonraki değerlendirmelerde tanı kriterlerini karşılamak ve böylece erken tanı doğruluğu açısından "gerçek pozitifleri" kanıtlamaktadır. Örneklem yaş aralığı ve okul deneyimindeki değişkenlik göz önüne alındığında, bazı katılımcılar için öğretmen derecelendirmeleri mevcut değildi ve bu da DSM-5'e göre çapraz ayar bozukluğunu belirleme yeteneğini sınırlıyordu. Ek olarak, okul öncesi çocukları sedasyon olmadan etkili bir şekilde taramanın zorlukları göz önüne alındığında, sonuçlar yalnızca orta derecede semptom şiddeti olan çocuklarda görülen beyin farklılıklarının derecesini yansıtabilir, örneğin, kullanılabilir görüntüleme sağlamak için yeterince uzun süre tarayıcıda hareketsiz kalmalarına izin veren bir semptomatoloji derecesi. MRG taramasına başarılı bir şekilde katılamayan çocukları da dahil edebilseydik, gruplar arasında daha büyük farklılıklar ortaya çıkabilirdi. Ayrıca, bu yaştaki çocuklarda mümkün olduğu ölçüde yaygın komorbiditelerin dışlanması DEHB artı komorbiditeler ile başvuran çocuk örneklerine genellemeyi sınırlayabilir. Yaygın komorbiditelerin dışlanması da örnekleme gözlemlenen yüksek ortalama IQ'ya katkıda bulunabilir (Waber ve ark., 2007). Son olarak, çalışması, cinsiyet karşılaştırmaları arasında iyi güçlendirilmiş izin verecek kadar kız içermiyordu. Gelecekteki çalışmalar, cinsiyetler arasındaki bu erken yapısal beyin farklılıklarının tutarlılığını incelemeli, cinsiyet farklılığı modelinin derecesini açıklığa kavuşturmalıdır.

daha büyük çocuklarda görülen özellikler okul öncesi çocuklarda da mevcuttur.

Özetle, kortikal beyin hacimlerindeki yaygın azalmalar, DEHB'li okul öncesi çocuklarda, spesifik prefrontal ve premotor bölgesel anomaliler için kanıtlarla birlikte zaten belirgindir. Bu veriler, beyin farklılıklarının en azından semptom başlangıcı kadar erken bir dönemde belirgin olduğuna dair ilk kanıtları sunmakta ve subkortikal anomalileri de gösteren daha önceki verilere katkıda bulunmaktadır (Mahone, Crocetti ve ark., 2011). Ayrıca, bu bulgular DEHB'li okul öncesi çocuklarda kortikal ve alt kortikal gelişimin gelişimsel yörüngesini inceleyen, beyaz cevherdeki yapısal ve işlevsel değişikliklerin analizi de dahil olmak üzere gelecekteki çalışmalar için zemin hazırlamaktadır bozukluktaki beyin-davranış ilişkilerine dair anlayışımızı büyük ölçüde genişletecek olan gelişim.

TEŞEKKÜRLER

Bu çalışma NIH R01 HD068425, U54 HD079123, UL1 RR025005 ve Johns Hopkins Beyin Bilimleri Enstitüsü tarafından desteklenmiştir; yazarların hiçbirinin biyomedikal mali çıkarları veya bildirilecek potansiyel çıkar çatışmaları yoktur.

REFERANSLAR

- Almeida Montes, L.G., Prado Alcántara, H., Martínez García, R.B., De La Torre, L.B., Avila Acosta, D., & Duarte, M.G. (2013). DEHB'de beyin kortikal kalınlığı: Yaş, cinsiyet ve klinik korelasyonlar. *Journal of Attention Disorders*, 17(8), 641-654. doi: 10.1177/1087054711434351
- Armstrong, M.B., & Nettleton, S.K. (2004). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve okul öncesi çocuklar. *Seminars in Speech Language*, 25, 225-232.
- Arnett, A.B., MacDonald, B., & Pennington, B.F. (2013). Okul çağından önce DEHB belirtilerinin bilişsel ve davranışsal göstergeleri. *Çocuk Psikolojisi ve Psikiyatrisi Dergisi*, 54(12), 1284-1294.

- Baron, I.S., & Anderson, P.J. (2012). Okul öncesi çocukların nöropsikolojik değerlendirmesi. *Neuropsychological Review*, 22, 311-312.
- Batty, M.J., Liddle, E.B., Pitiot, A., Toro, R., Groom, M.J., Scerif, G., & Liotti, M. (2010). Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğunda kortikal gri madde: Bir yapısal manyetik rezonans görüntüleme çalışması. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(3), 229-238.
- Barkley, R.A. (1997). Davranışsal engelleme, sürekli dikkat ve yürütücü işlevler: DEHB için birleştirici bir teori oluşturmak. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94.
- Bechara, A. (2004). Karar vermede duyguların rolü: Orbitofrontal hasarı olan nörolojik hastalardan elde edilen kanıtlar. *Brain and Cognition*, 55, 30-40.
- Best, C.T. (1988). Erken insan gelişiminde serebral asimetrijelerin ortaya çıkışı: Bir literatür taraması ve nöroembriyolojik model. D.L. Molfese & S.J. Segalowitz (Eds.), *Çocuklarda beyin lateralizasyonu: Gelişimsel çıkarımlar*. New York: Guilford Press.
- Blackman, J.A. (1999). Okul öncesi çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Var mı ve tedavi etmeli miyiz? *Pediatric Clinics of North America*, 46(5), 1011-1025.
- Brown, T.T., & Jernigan, T.L. (2012). Okul öncesi yıllarda beyin gelişimi. *Neuropsychological Review*, 22(4), 313-333. Byrne, J.M., Bawden, H.N., Beattie, T.L., & De Wolfe, N.A. (2000). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olarak sınıflandırılan okul öncesi çocuklar: DSM-IV belirti onaylama örneği. *Çocuk Nörolojisi Dergisi*, 15(8), 533-538.
- Chacko, A., Wakschlag, L., Hill, C., Danis, B., & Espy, K.A. (2009). Okul öncesi yıkıcı davranış bozuklukları ve dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğuna gelişimsel bir mercekte bakmak: Bildiklerimiz ve bilmemiz gerekenler. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 18(3), 627-643.
- Chorozeoglou, M., Smith, E., Koerting, J., Thompson, M.J., Sayal, K., & Sonuga-Barke, E. (2015). Okul öncesi hiperaktivite uzun vadeli ekonomik yük ile ilişkilidir: Çocukluk, ergenlik ve genç yetişkinlik dönemlerinde ortaya çıkan maliyetlerin boylamsal sağlık ekonomik analizinden elde edilen kanıtlar. *Çocuk Psikolojisi ve Psikiyatrisi Dergisi*, 56(9), 966-975.
- Conners, C. (1997). *Conners' Derecelendirme Ölçekleri - Gözden geçirilmiş teknik kılavuz*. North Tonawanda, New York: Multi-Health Systems Inc. Dale, A.M., Fischl, B., & Sereno, M.I. (1999). Kortikal yüzey tabanlı analiz I: Segmentasyon ve kortikal yüzey yeniden yapılandırma. *Neuroimage*, 9(2), 179-194. Dirlikov, B., Rosch, K., Crocetti, D., Denckla, M.B., Mahone, E.M., & Mostofsky, S.H. (2015). DEHB'li kız ve erkek çocuklarda farklı frontal lob morfolojisi. *Neuroimage: Klinik*, 7, 222-229.
- Fischl, B., Sereno, M.I., & Dale, A.M. (1999). Kortikal yüzey tabanlı analiz II: Şişirme, düzleştirme ve yüzey tabanlı bir koordinat sistemi. *Neuroimage*, 9(2), 195-207.
- Friedman, L.A., & Rapoport, J.L. (2015). DEHB'de beyin gelişimi. *Current Opinion in Neurobiology*, 30, 106-111.
- Greven, C.U., Bralten, J., Mennes, M., O'Dwyer, L., Van Hulzen, K.J.E., Rommelse, N., ... Buitelaar, J.K. (2015). Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu olanlarda ve etkilanmemiş kardeşlerinde gelişimsel olarak kararlı tüm beyin hacmi azalmaları ve gelişimsel olarak duyarlı kaudat ve putamen hacmi değişiklikleri. *Journal of the American Medical Association Psychiatry*, 72(5), 490-499.
- Hagberg, B.S., Miniscalco, C., & Gillberg, C. (2010). Otizmlili veya dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu olan klinik katılımcıları: Okul çağındaki bilişsel profil ve bunun okul öncesi dil gecikmesi göstergeleriyle ilişkisi. *Research in Developmental Disabilities*, 31(1), 1-8.

- Happaney, K., Zelazo, P.D., & Stuss, D.T. (2004). Orbitofrontal fonksiyonun gelişimi: Güncel temalar ve gelecekteki yönler. *Brain and Cognition*, 55, 1-10.
- Hollingshead, A.B. (1975). *Sosyal statünün dört faktörlü endeksi*. Yayımlanmamış çalışma kağıdı. New Haven, CT: Sosyoloji Bölümü, Yale Üniversitesi.
- Kollins, S., Greenhill, L., Swanson, J., Wigal, S., Abikoff, H., McCracken, J., ... Bauzo, A. (2006). Okul Öncesi DEHB Tedavi Çalışması'nın (PATS) gerekçesi, tasarımı ve yöntemleri. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(11), 1275-1283.
- Kramer, J.H., Quitania, L., Dean, D., Neuhaus, J., Rosen, H.J., Halabi, C., ... Miller, B.L. (2007). Set kaydırmanın manyetik rezonans görüntüleme korelasyonları. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(3), 386-392.
- Limperopoulos, C., Chilingaryan, G., Guizard, N., Robertson, R.L., & Du Plessis, A.J. (2010). Prematüre bebekte serebellar hasar, spesifik serebral bölgelerin bozulmuş büyümesi ile ilişkilidir. *Pediatric Araştırma*, 68(2), 145-150.
- Lucas, C.P., Fisher, P., & Luby, J.L. (1998). *Küçük Çocuk DISC-IV Araştırma Taslağı: Çocuklar için tanınal görüşme çizelgesi*. New York, NY: Columbia Üniversitesi, Çocuk Psikiyatrisi Bölümü, Joy ve William Ruane Duygudurum Bozukluklarını Belirleme ve Tedavi Merkezi.
- Lucas, C.P., Fisher, P., & Luby, J.L. (2008). *Küçük Çocuk DISC-IV: Çocuklar için tanınal görüşme çizelgesi*. New York, NY: Columbia Üniversitesi, Çocuk Psikiyatrisi Bölümü, Joy ve William Ruane Duygudurum Bozukluklarını Belirleme ve Tedavi Merkezi.
- Mahone, E.M., Crocetti, D., Ranta, M., MacNeil, L., Gaddis, A., Cataldo, M., ... Mostofsky, S.H. (2011). DEHB olan okul öncesi çocuklarda bir ön nörogörüntüleme çalışması. *The Clinical Neuropsychologist*, 25, 1009-1028.
- Mahone, E.M., Ranta, M.E., Crocetti, D., O'Brien, J., Kaufmann, W.E., Denckla, M.B., & Mostofsky, S.H. (2011). Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu olan kız ve erkek çocuklarda frontal bölgelerin kapsamlı incelenmesi. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 1047-1057.
- Nakao, T., Radua, J., Rubia, K., & Mataix-Cols, D. (2011). DEHB'de gri madde hacmi anormallikleri: Yaş ve uyarıcı ilaçların etkilerini araştıran voksel tabanlı meta analiz. *The American Journal of Psychiatry*, 168(11), 1154-1163.
- Orzhekhovskaya, N.S. (1981). Primat ontogenisinde fronto-striatal ilişkiler. *Neuroscience & Behavioral Physiology*, 11, 379-385.
- Pastor, P., Reuben, C., Duran, C., & Hawkins, L. (2015). 4-17 yaş arası çocuklarda DEHB tanısı ile seçilmiş karakter özellikleri arasındaki ilişki: Amerika Birleşik Devletleri, 2011-2013. *NCHS Veri Özeti*, 201, 1-8.
- Posner, K., Melvin, G.A., Murray, D.W., Gugga, S.S., Fisher, P., Skrobala, A., ... Greenhill, L.L. (2007). Okul öncesi çocuklarda dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğunun klinik görünümü: Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu olan okul öncesi çocuklar tedavi çalışması (PATS). *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 17(5), 547-562.
- Ranta, M.E., Chen, M., Crocetti, D., Prince, J.L., Subramaniam, K., Fischl, B., ... Mostofsky, S.H. (2014). Frontal lobun otomatik MRI parselasyonu. *Human Brain Mapping*, 35(5), 2009-2026. doi: 10.1002/hbm.22309
- Ranta, M.E., Crocetti, D., Clauss, J.A., Kraut, M.A., Mostofsky, S.H., & Kaufmann, W.E. (2009). frontal lobun manuel MRI parselasyonu. *Psychiatry Research*, 172(2), 147-154.
- Reich, W., Welner, Z., & Herjanic, B. (1997). *Çocuklar ve Ergenler için Tanınal Görüşme-IV*. North Tonawanda: Multi-Health Systems.
- Qiu, A., Crocetti, D., Adler, M., Mahone, E.M., Denckla, M.B., Miller, M.L., & Mostofsky, S.H. (2009). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda bazal ganglia hacmi ve şekli. *American Journal of Psychiatry*, 166(1), 74-82.
- Riddle, M.A., Yershova, K., Lazzaretto, D., Paykina, N., Yenokyan, G., Greenhill, L., & Posner, K. (2013). Okul öncesi dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavi çalışması (PATS) 6 yıllık takip. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 52(3), 264-278.
- Segonne, F., Dale, A.M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H.K., & Fischl, B. (2004). MRG'de kafatası sıyırma probleminde hibrit bir yaklaşım. *Neuroimage*, 22(3), 1060-1075.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J.P., Greenstein, D., ... Rapoport, J.L. (2007). Dikkat eksikliği / hiperaktivite bozukluğu kortikal olgunlaşmada gecikme ile karakterizedir. *Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Bilimler Akademisi Bildirileri*, 104(49), 19649-19654.
- Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., Sharp, W., Clasen, L., Evans, A., ... Rapoport, J. (2006). Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde kortikal kalınlık ve klinik sonuçların uzunlamasına haritalanması. *Archives of General Psychiatry*, 63(5), 540-549.
- Shaw, P., Gilliam, M., Liverpool, M., Weddle, C., Malek, M., Sharp, W., ... Giedd, J. (2011). Hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri olan tipik gelişim gösteren çocuklarda kortikal gelişim: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun boyutsal bir görünümü için destek. *American Journal of Psychiatry*, 168(2), 143-151.
- Slifer, K.J., Cataldo, M., Gerson, A.C., & Tucker, C. (1994). *Kafa travması sonrası edinilmiş nöromüsküler bozukluğu olan çocuklarda nöro-görüntüleme için hareket kontrolünün öğretilmesi*. Davranış Analizi Derneği'nin 20. Yıllık Kongresinde sunulan bildiri, Atlanta, GA.
- Smids, D.P., & Oosterlaan, J. (2007). Tipik gelişim gösteren okul öncesi çocuklarda DEHB belirtileri ne kadar yaygındır? Yaygınlık oranları ve doğum öncesi/demografik risk faktörleri üzerine bir çalışma. *Cortex*, 43(6), 710-717.
- Smith, E., Meyer, B.J., Koerting, J., Laver-Bradbury, C., Lee, L., Jefferson, H., ... Sonuga-Barke, E.J.S. (2016). Okul öncesi hiperaktivite, özellikle erkeklerde uzun vadeli ruh sağlığı risklerini kadınlardan daha güçlü bir şekilde artırmaktadır: Genç yetişkinliğe kadar ileriye dönük boylamsal bir çalışma. *Avrupa Çocuk ve Adolescent Psychiatry*, 26(1), 123-136.
- Villemonteix, T., De Brito, S.A., Slama, H., Kavec, M., Baleriaux, D., Metens, T., ... Massat, I. (2015). Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda cinsiyetle ilişkili gri madde hacmi farklılıkları: Voksel tabanlı bir morfolometri çalışması. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 14, 32-37.
- Waber, D.P., De Moor, C., Forbes, P.W., Alml, C.R., Botteron, K.N., Leonard, G., ... Rumsey, J. (2007). NIH MRI normal beyin gelişimi çalışması: Yaşları 6 ila 18 arasında değişen sağlıklı çocuklardan oluşan popülasyona dayalı bir örneklemnin nöropsikolojik batarya üzerindeki performansı. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(5), 729-746.
- Wechsler, D. (2002). *Wechsler Okul Öncesi ve İlköğretim Zeka Ölçeği* (Üçüncü Baskı, San Antonio, TX: Psychological Corporation).
- Wiig, E., Secord, W., & Semel, E. (2004). *Dil temellerinin klinik değerlendirmesi: Okul öncesi-ikinci baskı (CELF-P-2)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Yang, X.R., Carrey, N., Bernier, D., & MacMaster, F.P. (2015). DEHB olan tedavi görmemiş genç çocuklarda kortikal kalınlık. *Journal of Attention Disorders*, 19(11), 925-930. doi: 10.1177/1087054712455501

Anomalous Brain Development Is Evident in Preschoolers With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

Lisa A. Jacobson,^{1,2} Deana Crocetti,¹ Benjamin Dirlikov,¹ Keith Slifer,^{1,2} Martha Bridge Denckla,^{1,2} Stewart H. Mostofsky,^{1,2} AND E. Mark Mahone^{1,2}

¹Kennedy Krieger Institute, Baltimore, Maryland

²Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

(RECEIVED June 19, 2017; FINAL REVISION January 5, 2018; ACCEPTED January 29, 2018; FIRST PUBLISHED ONLINE March 26, 2018)

Abstract

Objectives: Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common neurological disorder with symptom onset early in childhood. Growing evidence suggests anomalous brain development across multiple brain regions is evident in school-aged children; however, few studies have examined whether such differences are notable in the preschool years when symptom onset typically occurs. **Methods:** High resolution anatomical (MPRAGE) images and cognitive and behavioral measures were analyzed in a total of 90 medication-naïve preschoolers, ages 4–5 years (52 with ADHD, 38 controls; 64.4% boys). **Results:** Results revealed reductions in bilateral frontal, parietal, and temporal lobe gray matter volumes in children with ADHD relative to typically developing children, with largest effect sizes noted for right frontal and left temporal lobe volumes. Examining frontal lobe sub-regions, the largest between group effect sizes were evident for left orbitofrontal cortex, left primary motor cortex (M1), and left supplementary motor complex (SMC). ADHD-related reductions in specific sub-regions (left prefrontal, left premotor, left frontal eye field, left M1, and right SMC) were significantly correlated with symptom severity, such that higher ratings of hyperactive/impulsive symptoms were associated with reduced cortical volumes. **Conclusions:** These findings represent the first comprehensive examination of cortical volume in preschool children with ADHD, providing evidence that anomalous brain structure in ADHD is evident very early in development. Furthermore, findings set the stage for developing our understanding of the way in which developmental trajectories of anomalous brain development are associated with the unfolding of symptoms in childhood ADHD. (*JINS*, 2018, 24, 531–539)

Keywords: Attention, Magnetic resonance imaging, Behavior rating scale, Cognitive functioning, Children, Developmental disabilities

INTRODUCTION

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms are common (Pastor, Reuben, Duran, Hawkins, 2015) and often evident early in development (Arnett, MacDonald, Pennington, 2013); by age 4 years, as many as 40% of children exhibit parent-reported problems with attention or hyperactivity-impulsivity corresponding to diagnostic criteria for ADHD (Smidts & Oosterlaan, 2007). In fact, ADHD is the most commonly diagnosed form of psychopathology during the preschool years (Armstrong & Nettleton, 2004), with onset during early childhood associated with significant long-term health and economic costs (Chorozoglou et al., 2015).

ADHD has been associated with widespread structural brain abnormalities in school-aged and adolescent youth, including smaller overall cerebral volumes (Friedman & Rapoport, 2015), reductions in total gray matter volumes (Batty et al., 2010), and delays in cortical maturation (Shaw et al., 2007). More specific findings have consistently centered on networks important for attentional control, including regional structural anomalies in prefrontal and premotor areas (Dirlikov et al., 2015; Shaw et al., 2006; Yang, Carrey, Bernier, & MacMaster, 2015), supplementary motor complex (Mahone, Ranta, et al., 2011), and basal ganglia (Nakao, Radua, Rubia, & Mataix-Cols, 2011; Qiu et al., 2009), with these differences evident into adulthood (Greven et al., 2015; Nakao et al., 2011). The rate of cortical maturation in prefrontal cortical regions, including middle, (right) inferior, and orbital frontal gyri (Shaw et al., 2011), as well as observed reductions in gray matter (e.g., cortical volumes

Correspondence and reprint requests to: Lisa A. Jacobson, Department of Neuropsychology, Kennedy Krieger Institute, 1750 E. Fairmount Avenue, Baltimore, MD 21231. E-mail: jacobson@kennedykrieger.org

and/or thickness) in right frontoparietal regions (Almeida Montes et al., 2013), premotor and primary motor cortex (Dirlikov et al., 2015), and supplementary motor complex (Mahone, Ranta, et al., 2011) have been associated with severity of ADHD symptoms in children and/or adolescents.

Most studies examining structural brain anomalies in children with ADHD have examined school-aged samples. Although early anomalous development in regions important for early attentional control may subsequently influence development of key structures in these networks (Limperopoulos, Chilingaryan, Guizard, Robertson, & Du Plessis, 2010), few studies have examined whether the brain anomalies seen in older children with ADHD are evident closer to symptom onset. The only studies to date in very young children with ADHD have found few differences in cortical thickness (Yang et al., 2015) or volumes (Mahone, Crocetti, et al., 2011); however, both samples were small and closer examination of frontal regions associated with ADHD-related dysfunction noted previously may yield differing results. Given dynamic changes in cortical volumes during the preschool period, particularly within frontal cortices (Brown & Jernigan, 2012), further investigation of regions important for development of attentional and response control is needed in well-powered samples of young children.

Given the early onset of ADHD symptoms and developmental nature of the observed brain anomalies, further examination of early brain differences in very young children with ADHD is critical for advancing understanding of the disorder. The present study represents a first step toward more comprehensively examining anatomical differences in brain development between preschoolers with ADHD and typically developing peers. We hypothesized that, consistent with findings in older children with ADHD, cortical, particularly frontal, development would be anomalous in young children with ADHD, relative to their typically developing peers. A preliminary investigation (Mahone, Crocetti et al., 2011) within a subsample ($N = 26$ preschoolers, 13 ADHD) of the present study previously failed to find significant group differences in cortical volumes, which they hypothesized was potentially reflective of lack of power given the small sample size.

Power calculations based upon data from the original pilot sample ($n = 23$) for lobar multivariate analyses of variance (MANOVAs) indicate power estimates of .108 (left hemisphere lobar volumes) and .169 (right hemisphere lobar volumes). Based upon Cohen's d calculated for each specific lobar group difference in the pilot sample, with assumption of $r = .90$ reliability for repeated MRI measurements, the sample sizes (per group) needed for power of .80 in the present study range from 13 (right frontal lobe) to 47 (left parietal lobe). The present study sought to more comprehensively investigate these differences in a much larger (and adequately powered) sample of preschoolers with ADHD ($N = 90$). In addition, the present study's methods took advantage of a sophisticated frontal lobe parcellation technique designed especially to examine frontal regions of interest in youth with ADHD (e.g., the Ranta atlas: Ranta et al., 2009, 2014).

The present study investigated differences in regionally specific cerebral volume among 90 medication-naïve preschool children (ages 4–5 years) with and without ADHD, exploring associations between particular regional brain volumes and symptom severity.

METHODS

Study Procedures

Participants were recruited from the community, daycare centers, and pediatricians' offices. Interested parents were provided with a study description, completed a telephone interview to determine participant eligibility, met in person with a research assistant to answer questions, then signed informed consent; children provided verbal assent. After enrollment, participants completed an assessment battery including measures of cognitive and language functioning, while parents completed behavior rating scales. Mock MRI scan training preceded scans, scheduled in conjunction with the assessment visit. All procedures were approved by the Johns Hopkins Hospital Institutional Review Board.

Participants

Participants were required to be between the ages of 4 years, 0 months and 5 years, 11 months at the study visit.

Inclusion and exclusion procedures

Participants were excluded for any of the following, established *via* review of medical/developmental history and/or by study assessment: (1) diagnosis of intellectual disability or autism spectrum disorder; (2) known visual impairment; (3) treatment for psychiatric disorder (other than ADHD) with medication; (4) history of DSM-IV diagnosis, other than oppositional defiant disorder or adjustment disorder; (5) neurological disorder (e.g., epilepsy, traumatic brain injury, Tourette syndrome); (6) documented hearing loss ≥ 25 dB; (7) history of physical, sexual, or emotional abuse; (8) medical contraindication to MRI; or (9) Full Scale IQ < 80 . In addition, children were excluded if developmental language disorder (DLD) was determined either during initial phone screen, based on prior assessment (completed within 1 year of the current assessment), or during study visit. DLD exclusion is in deference to literature suggesting that language impairments may influence development of inhibitory control, response preparation, and working memory—core features of ADHD (Hagberg, Miniscalco, & Gillberg, 2010). Children who were unable to complete imaging after repeated mock scan training also were excluded.

Of those initially recruited ($N = 142$), 15 participants were determined to be ineligible for participation at telephone screening or based upon initial behavioral measures. Of those initially considered eligible, one participant elected to withdraw before study completion, leaving an initial enrollment

of 129 preschoolers. Of those who successfully completed both behavioral training ($n=119$) and MR imaging ($n=103$), five were subsequently determined to be ineligible based upon incidental imaging findings and software registration errors resulted in inability to use imaging data from eight children. The total remaining in the study with useable imaging and behavioral data included 90 preschoolers (38 typically developing, 52 with ADHD).

Diagnostic methods for group assignment were adapted from the NIH Preschoolers with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder Treatment (PATs) Study (Kollins et al., 2006; Posner et al., 2007). Diagnosis of ADHD was made using modified DSM-IV-TR criteria, based on parent report on the Diagnostic Interview Schedule for Children-Young Child (YC-DISC; used for 4 year olds) (Lucas, Fisher, & Luby, 1998, 2008) or Diagnostic Interview for Children and Adolescents, Fourth Edition (DICA-IV; used for 5-year-olds) (Reich, Welner, & Herjanic, 1997), and the DSM-IV ADHD Scales (Scales L and M) of the Conners' Parent Rating Scales-Revised (CPRS) (Conners, 1997). The YC-DISC is a highly structured, computer-assisted diagnostic instrument that assesses common psychiatric disorders, as defined by DSM-IV, presenting in young children; the DICA-IV is the parallel version for older children and adolescents. For inclusion in the ADHD group, children had T-scores ≥ 65 on one or both of the CPRS DSM-IV ADHD Scales, presence of symptoms for at least 6 months as documented *via* structured interview, and evidence of cross-situational impairment (defined as parent report of problems at home and with peers, as not all children were enrolled in school).

Upon meeting eligibility/exclusion criteria, children were included in the control group only if they (1) did not have a sibling diagnosed with ADHD, (2) did not meet categorical diagnostic criteria for any disorder on the YC-DISC or DICA-IV, and (3) had T-scores < 65 on the CPRS DSM-IV ADHD scales.

Assessment Methods

Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Third Edition (WPPSI-III) (Wechsler, 2002)

The WPPSI-III is an individually administered, norm-referenced test of early cognitive abilities used to assess IQ (FSIQ).

Clinical Evaluation of Language Functions-Preschool-2 (CELF-P2) (Wiig, Secord, & Semel, 2004)

The CELF-P2 is an individually administered, norm-referenced test used to identify language disorders in preschool children. Children scoring below -1.5 SD on either the Receptive Language or Expressive Language Index of the CELF-P2, or below -1.0 SD on both indices, were excluded.

Conners' Parent Rating Scales-Revised, Long Form (CPRS) (Conners, 1997)

Dimensional ratings of ADHD symptom severity were obtained using the DSM-IV oriented scales from the CPRS,

including Scale L (DSM-IV Inattentive) and Scale M (DSM-IV Hyperactive/Impulsive).

MRI Methods

Preparation of preschoolers for scans

MRI scanning in children is inherently challenging, particularly for young children with behaviors associated with ADHD. Two problems must be overcome: first, getting children to enter the MRI environment willingly, and second, keeping their heads sufficiently still to acquire good data. Head motion is a particular challenge in young children with neurodevelopmental disorders. The present study used a brief (15–30 min) behavioral protocol involving practice with a mock MRI scanner, designed for young children and those with developmental disabilities (Slifer, Cataldo, Gerson, & Tucker, 1994); a full description of behavioral procedures used can be found in Mahone, Crocetti, et al. (2011). Scans took place in the afternoon of the second day of study visit, following completion of testing, a lunch break, and successful completion of mock scan procedures. Where a repeat session of mock scan practice was required, the second session and real scan took place in the afternoon of another day, scheduled at family convenience.

Imaging methods

All scanning was completed using a 3.0T Philips GyroscanNT scanner. Magnetization Prepared Rapid Gradient Recalled Echo (MPRAGE) images were used for volumetric assessment. Slice thickness = 1.0 mm; field of view = 26 cm; Matrix size: 256 \times 256. A Sensitivity Encoding (SENSE) coil was used to address geometric distortion artifacts due to macroscopic magnetic susceptibility effects that can cause signal dropout at the air–tissue interface. Cortical reconstruction and volumetric segmentation was performed with the Freesurfer image analysis suite, documented and freely available for download online (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). To ensure good data quality, a rigorous qualitative assessment of motion was used for each MPRAGE scan in three stages.

First, the MPRAGE was visually inspected for gross motion artifacts (e.g., ringing, blurred gray–white matter boundaries, frame shifts, pixelation) at the scanner and a new MPRAGE was attempted, following corrective feedback to the child, if excessive motion was detected. Additionally, a trained research team member sat with the child as needed to help minimize movement. Second, visual inspection for each MPRAGE was conducted by 2 raters and the quality rating on a scale of 1 (“good”) to 5 (“poor”) was based on their agreement. Images classified as good contained no visible signs of distortion, ringing, ghosting, shifts in subject position, signal-dropout, or blurring (i.e., partial-voluming due to compromised signal-to-noise). Images rated with scores of 2 through 5 present varying degrees of the motion artifact categories listed above; poor quality scans (ratings of 5) were

excluded from analyses. Third, if outliers were detected in the Freesurfer cortical statistics, parcellation maps were visually inspected for errors. Quality ratings were evenly distributed across diagnostic groups ($\chi^2_{(4)} = 2.634$, $p = .621$).

Total cerebral volume and regional measures of cortical volume were obtained using automated methods within FreeSurfer. Freesurfer used a fully automated method to perform pre-processing steps including Talairach alignment, intensity normalization, and removal of skull and non-brain tissue with a hybrid watershed/surface deformation procedure, separation of the cerebellum and brainstem from the cerebrum, and splitting of the left and right hemispheres (Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Segonne et al., 2004). A deformable surface algorithm was used to define inner (gray–white) and outer (gray–cerebrospinal fluid [CSF]) cortical surfaces (Dale et al., 1999). Automated topological correction, surface inflation and registration to a spherical atlas were also included in the processing stream (Dale et al., 1999; Fischl, Sereno, & Dale, 1999). Total cerebral volume (TCV) including total cerebral gray and white matter for each subject was estimated using the Freesurfer pial surface, excluding CSF.

Frontal lobe sub-regions were generated using an automated protocol developed in Freesurfer (Ranta et al., 2014), which applies a frontal lobe parcellation based on the highly reliable manual method described in Ranta et al. (2009) in which sulcal-gyral landmarks were used to manually delimit functionally relevant regions within the frontal lobe. Functional subdivisions of the frontal lobe include: primary motor cortex, anterior cingulate, premotor cortex regions (supplementary motor complex [SMC], frontal eye field, and lateral premotor cortex) and prefrontal cortex (PFC) regions (medial PFC, dorsolateral PFC, inferior PFC, lateral orbitofrontal cortex [OFC] and medial OFC). Regional volumes (e.g., premotor and prefrontal volumes) reflect summed raw volumes of parcellated sub-regions as specified above (i.e., left premotor cortex was calculated as the sum of the left SMC, left frontal eye field, and left lateral premotor cortex volumes; left PFC was calculated as the sum of the left medial PFC, left dorsolateral PFC, left inferior PFC, left lateral OFC, and left medial OFC volumes).

Regional and sub-regional volumes were normalized in all analyses to correct for within-group total cerebral volume differences, using the procedure recommended by Kramer et al.

(2007): multiplying the absolute ROI volume by the average total cerebral volume of the analysis group and dividing by the individual's total cerebral volume (Mahone, Ranta, et al., 2011; Ranta et al., 2009).

Data Analysis

Group differences (ADHD vs. TD) in TCV and adjusted lobar, regional, and sub-regional gray matter volumes were examined using serial multivariate analyses of variance (ANOVAs), and follow-up *post hoc* comparisons, with Bonferroni correction for multiple comparisons. Hierarchical analyses were conducted as follows: following initial examination of between-group differences in TCV, a MANOVA examined group differences in lobar volumes with two follow-up MANOVAs examining prefrontal and then premotor regions. Follow-up univariate ANOVAs examined specific sub-regions (left and right) within premotor and prefrontal regions for between group differences. Pearson correlations between regional volumes and symptom severity measures within the ADHD group examined brain-behavior relationships for regions and sub-regions previously found to show significant between group differences.

RESULTS

Sample Demographics

Mean participant age was 4.97 years ($SD = .58$; range = 4.05–5.99 years) (see Table 1). There were no differences between groups on sex ($\chi^2_{(1)} = .048$; $p = .827$), handedness ($\chi^2_{(2)} = .096$; $p = .953$; 85.6% right-handed), racial distribution ($\chi^2_{(4)} = 5.967$; $p = .202$), or socioeconomic status as estimated by the Hollingshead index ($p = .987$). Of note, the Hollingshead index, originally developed in the 1970s (Hollingshead, 1975) is based solely upon parent education and occupation, thus has limitations as a true measure of social risk. The sample included 58 boys (24 controls, 34 ADHD) and 32 girls (14 controls, 18 ADHD), matched on age, Full-Scale IQ, and overall language abilities. Participants were 83.3% Caucasian, 11.1% African-American, 3.3% Asian, and 1.1% Multiracial (1.1% unknown/not reported). None were prescribed stimulant medication at the

Table 1. Sample demographic and performance summary

| | Control | | | ADHD | | | p | η^2_p |
|-------------------|---------|--------|-------|------|--------|-------|-------|------------|
| | n | Mean | SD | n | Mean | SD | | |
| Age (years) | 38 | 4.92 | .58 | 52 | 5.01 | .58 | .454 | .006 |
| WPPSI-3 FSIQ | 37 | 109.32 | 16.14 | 50 | 109.76 | 12.81 | .889 | .000 |
| CELF-P2 Core Lang | 38 | 105.81 | 11.82 | 49 | 107.67 | 11.92 | .474 | .006 |
| CPRS Scale L | 38 | 44.55 | 5.42 | 50 | 74.42 | 11.74 | <.001 | .711 |
| CPRS Scale M | 38 | 46.05 | 6.45 | 50 | 73.48 | 10.95 | <.001 | .687 |

Note: ADHD = Attention-deficit/hyperactivity disorder; η^2_p = effect size, partial eta-squared; WPPSI-3 = Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, 3rd Ed.; FSIQ = Full Scale IQ score; CELF-P2 = Clinical Evaluation of Language Fundamentals, Preschool, 2nd Ed.; Core Lang = Core Language score; CPRS = Conners' Parent Rating Scale-Revised, Scale L (DSM-IV Inattentive) T-score; Scale M (DSM-IV Hyperactive/Impulsive) T-score.

time of participation, although several began treatment shortly afterward.

Behavioral Training for Scans

The behavioral training protocol was effective for teaching 92.2% (119 of 129) of the study participants to participate in the MR imaging. Of those, 86.6% (103 of 119) were able to remain sufficiently motionless to successfully complete MR image acquisition without sedation. There was no difference between groups in participants' ability to successfully complete mock scan and MR image acquisition ($\chi^2_{(2)} = .420$; $p = .517$).

Total Cerebral Volume

There was a significant effect of group (ADHD < TD; $p = .011$, $\eta^2_p = .073$) and sex (girls < boys, $p = .011$; $\eta^2_p = .073$), but no sex-by-group interaction ($p = .859$) on TCV. Within the narrow age range of the sample, age was not correlated with TCV ($r = .184$; $p = .082$). Given the overall between group differences in TCV, regional and sub-regional volumes were normalized in all subsequent analyses.

Lobar Volumes

After normalization, lobar GM volumes were significantly reduced in children with ADHD, relative to controls, bilaterally in frontal, temporal, and parietal lobes, with largest effect sizes noted for right frontal ($\eta^2_p = .213$) and left temporal ($\eta^2_p = .216$) lobe volumes (see Table 2). There was no significant effect of sex, within groups, for any of the lobar volumes (e.g., frontal, temporal, parietal, or occipital; overall multivariate: TD $p = .858$; ADHD $p = .432$).

Frontal Lobe Sub-divisions

Premotor and prefrontal regions

Results of MANOVAs examining normalized frontal regions (e.g., prefrontal and premotor regions) revealed that the

overall group effect was significant for both models, bilaterally (prefrontal region $p = .0004$; $\eta^2_p = .134$; premotor region $p < .0001$; $\eta^2_p = .202$; controls > ADHD; see Table 3). Age was not associated with regional volumes (prefrontal: $r = -.109$; $p = .309$; premotor: $r = .020$; $p = .855$).

Premotor and prefrontal sub-regions

Specific findings suggest multiple areas of significantly reduced GM volumes in children with ADHD within bilateral prefrontal and premotor regions (see Table 3). The largest effect sizes for group differences were observed in left LOFC, $\eta^2_p = .116$, left primary motor cortex (M1, $\eta^2_p = .129$), and left SMC ($\eta^2_p = .117$).

Brain–Behavior Associations

Examining brain–behavior correlations, a pattern of specific associations was observed between GM volumes and symptom severity within the ADHD group (see Table 4). Bilateral frontal and parietal lobe volumes, as well as right temporal lobe volume, were correlated with hyperactive/impulsive symptom severity (CPRS M scale), with specific associations evident within frontal sub-regions. Prefrontal (left: $r = -.332$; $p < .01$; right: $r = -.292$; $p < .05$) and premotor (left: $r = -.318$; $p < .05$; right: $r = -.254$; $p < .05$) volumes and specifically right DLPFC ($r = -.253$; $p < .05$), left FEF volume ($r = -.426$; $p < .01$), left primary motor volume ($r = -.279$; $p < .05$), and right SMC ($r = -.315$; $p < .05$) were significantly and negatively correlated with symptom ratings, such that higher ratings of hyperactivity (CPRS M scale) were associated with reduced cortical volumes (Figure 1). With regard to inattention ratings, only left parietal lobe volumes ($r = -.279$; $p < .05$) were associated with greater inattention severity (CPRS L scale).

DISCUSSION

These findings are among the first to reveal strong evidence for anomalous cortical development as early as the preschool

Table 2. Lobar cortical gray matter volumes (mm³) (raw)

| Region | Control | | ADHD | | <i>p</i> | η^2_p |
|------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|----------|------------|
| | Mean | <i>SD</i> | Mean | <i>SD</i> | | |
| Total cerebral volume | 1004418.81 | 13588.21 | 959106.59 | 11615.89 | .013 | .068 |
| Frontal lobe (left) | 96640.13 | 9007.78 | 91965.12 | 8640.52 | .0001 | .161 |
| Frontal lobe (right) | 100563.13 | 10589.46 | 95235.87 | 9012.74 | <.0001 | .213 |
| Temporal lobe (left) | 73215.21 | 7336.15 | 69152.62 | 6558.72 | <.0001 | .216 |
| Temporal lobe (right) | 72067.08 | 6725.43 | 68822.08 | 6631.36 | <.0001 | .190 |
| Parietal lobe (left) | 85090.05 | 10074.98 | 81524.65 | 7795.27 | .0008 | .122 |
| Parietal lobe (right) | 86591.55 | 8397.67 | 82381.04 | 8072.81 | .0001 | .170 |
| Occipital lobe (left) | 20603.21 | 2512.52 | 20454.52 | 3254.29 | .739 | .001 |
| Occipital lobe (right) | 20494.58 | 2883.31 | 20559.96 | 2566.63 | .853 | .000 |

Note. ADHD = Attention-deficit/hyperactivity disorder; *p*: between group significance for normalized volumes; η^2_p = effect size, partial eta-squared for between group differences in normalized volumes.

Table 3. Sub-regional cortical gray matter volumes (mm³) (raw)

| Region | Left | | | | | | Right | | | | | |
|---------------------------------|----------|-----------|----------|-----------|------------|------------|----------|-----------|----------|-----------|------------|------------|
| | Control | | ADHD | | <i>p</i> * | η^2_p | Control | | ADHD | | <i>p</i> * | η^2_p |
| | Mean | <i>SD</i> | Mean | <i>SD</i> | | | Mean | <i>SD</i> | Mean | <i>SD</i> | | |
| Prefrontal regions ^a | 64920.58 | 6541.69 | 62568.31 | 6226.37 | .0090 | .075 | 68550.18 | 7045.15 | 65072.73 | 6621.68 | .0001 | .160 |
| DLPFC | 19296.84 | 2678.41 | 18743.79 | 2988.97 | .203 | .018 | 21589.11 | 2815.77 | 20045.23 | 3009.45 | .001 | .109 |
| MPFC | 15696.24 | 1731.07 | 15124.02 | 1787.93 | .056 | .041 | 16548.61 | 1690.60 | 15861.85 | 1963.46 | .019 | .061 |
| ILPFC | 12165.50 | 1987.78 | 11708.52 | 1515.31 | .181 | .020 | 12858.29 | 1915.00 | 12674.12 | 1814.04 | .580 | .003 |
| MOFC | 3999.53 | 949.50 | 4223.96 | 713.25 | .119 | .027 | 5778.66 | 927.86 | 5339.46 | 707.67 | .003 | .096 |
| LOFC | 13762.47 | 1778.73 | 12768.02 | 1607.71 | .001 | .116 | 11775.53 | 1808.88 | 11152.08 | 1173.14 | .015 | .065 |
| Premotor regions ^a | 16481.47 | 2261.65 | 15065.88 | 1872.85 | .0002 | .144 | 16128.53 | 2163.45 | 14764.50 | 2013.61 | .0003 | .139 |
| FEF | 2675.11 | 486.54 | 2336.29 | 548.03 | .003 | .093 | 2243.26 | 575.29 | 2041.96 | 590.02 | .116 | .028 |
| LPM | 7427.84 | 1449.44 | 6949.87 | 1084.99 | .050 | .043 | 8240.37 | 1333.33 | 7543.52 | 1368.83 | .006 | .081 |
| SMC | 6378.53 | 1006.95 | 5779.73 | 862.91 | .001 | .117 | 5644.89 | 883.02 | 5179.02 | 845.98 | .005 | .088 |
| M1 | 13211.87 | 1726.35 | 12129.44 | 1761.93 | .001 | .129 | 14137.84 | 2550.26 | 13536.08 | 2057.20 | .125 | .026 |
| ACC | 7005.42 | 1127.20 | 6789.10 | 957.22 | .296 | .012 | 6721.42 | 1282.06 | 6555.12 | 1017.33 | .534 | .004 |

Note. ADHD = Attention-deficit/hyperactivity disorder; η^2_p = partial eta-squared for differences in normalized volumes; DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex; MPFC = medial prefrontal cortex; ILPFC = inferolateral prefrontal cortex; MOFC = medial orbital prefrontal cortex; LOFC = lateral orbital prefrontal cortex; FEF = frontal eye field; LPM = lateral premotor cortex; SMC = supplemental motor cortex; M1 = primary motor cortex; ACC = anterior cingulate cortex.

*p**: between group significance for normalized volumes.

^aPrefrontal and premotor region volumes calculated as sums of corresponding sub-regions.

period in a carefully characterized sample of children with ADHD. Results of comparisons between children with ADHD and typically developing peers showed widespread cortical volume reductions in young children with ADHD across frontal, parietal, and temporal cortices, with large regional and medium to large sub-regional effect sizes. Furthermore, the volumetric reductions showing greatest effect size were noted in left temporal and right frontal lobes and specific prefrontal and premotor regions important for response control and execution (e.g., SMC and M1), inhibitory control (lateral OFC), as well as planning and working memory (e.g., DLPFC). Reductions in regional and specific sub-regional volumes were significantly associated with reports of greater symptom severity.

Structural brain differences characteristic of older children with ADHD in total GM volumes (Batty et al., 2010) and specific prefrontal and premotor regions (Dirlikov et al., 2015; Yang et al., 2015), including SMC (Mahone, Ranta, et al., 2011), also appear evident in preschoolers with the disorder, with potentially larger effect sizes in preschoolers relative to those observed in these older samples. Furthermore, early anomalous brain development is associated with ADHD symptoms. Notably, however, volumetric differences in anterior cingulate cortex reported in older children with ADHD (Dirlikov et al., 2015; Villemonteix et al., 2015) were not observed in this sample. Additionally, although between-group differences in SMC were found bilaterally, only the right SMC and left FEF showed consistent associations with ADHD symptomatology; together, these findings suggest a dynamic unfolding of functional associations over time.

Developmental studies suggest a pattern of emerging functional asymmetries from the first year of life, with a right to left gradient of development of cerebral hemispheres and a further shift over time from right to left functional dominance.

Lateralization of function in children appears more variable than in adults, but the evidence suggests earlier emergence of right motor and premotor regions and later maturation of left

Table 4. Correlations between regional gray matter volume (raw) and symptom severity within ADHD group

| | CPRS L | CPRS M |
|---------------|--------|---------|
| LH frontal | -.168 | -.366** |
| RH frontal | -.137 | -.304* |
| LH temporal | -.110 | -.234 |
| RH temporal | -.168 | -.247* |
| LH parietal | -.279* | -.237* |
| RH parietal | -.206 | -.239* |
| LH prefrontal | -.172 | -.332** |
| RH prefrontal | -.113 | -.292* |
| LH premotor | -.174 | -.318* |
| RH premotor | -.161 | -.254* |
| RH DLPFC | -.016 | -.253* |
| RH MPFC | -.065 | -.130 |
| RH MOFC | -.063 | -.123 |
| LH LOFC | -.030 | -.125 |
| RH LOFC | .111 | -.175 |
| LH FEF | -.213 | -.426** |
| RH LPM | -.086 | -.054 |
| LH SMC | -.038 | -.159 |
| RH SMC | -.160 | -.315* |
| LH M1 | -.050 | -.279* |

CPRS = Conners' Parent Rating Scale-Revised, Scale L (DSM-IV Inattentive) T-score, Scale M (DSM-IV Hyperactive/Impulsive) T-score; ADHD = Attention-deficit/hyperactivity disorder; LH = left hemisphere; RH = right hemisphere; DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex; MPFC = medial prefrontal cortex; MOFC = medial orbital prefrontal cortex; LOFC = lateral orbital prefrontal cortex; FEF = frontal eye field; LPM = lateral premotor cortex; SMC = supplemental motor cortex; M1 = primary motor cortex;

* *p* < .05, ***p* < .01, one-tailed;

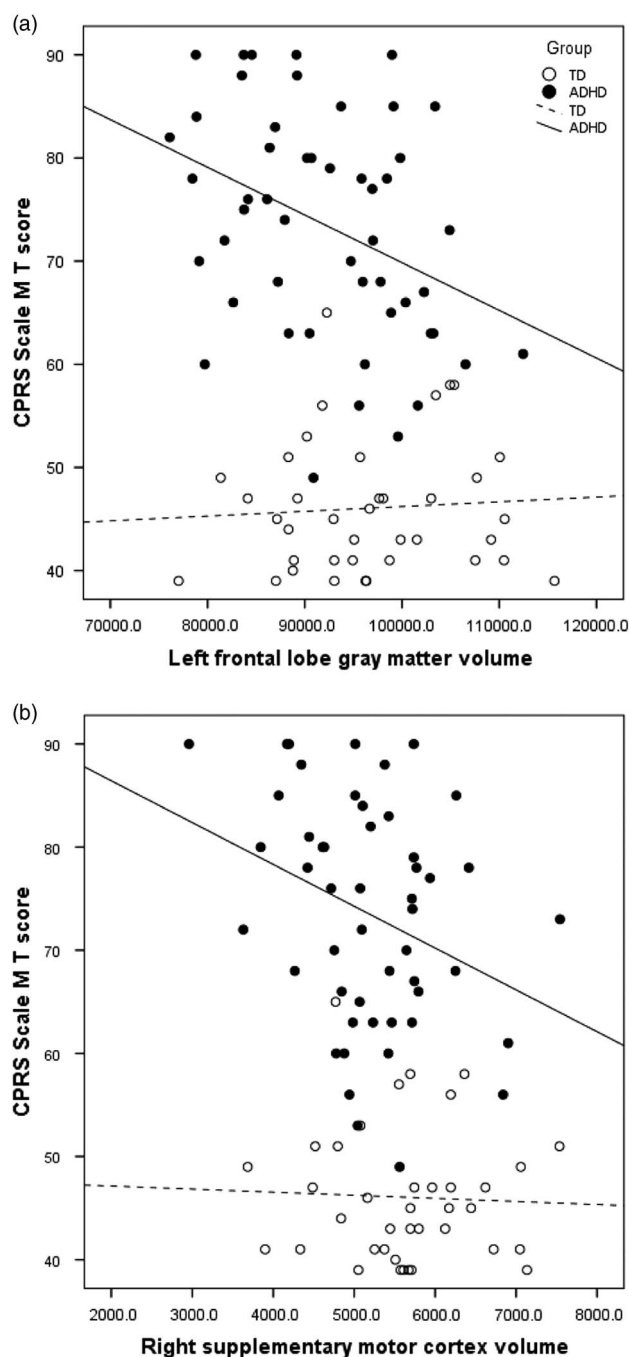


Fig. 1. Correlation between parent ratings of hyperactivity/impulsivity (CPRS Scale M) and a) left frontal gray matter volume (ADHD $R^2 = .134$) and b) right supplementary motor cortex volume (ADHD $R^2 = .099$).

frontal and premotor regions (Best, 1988). There is more specific evidence that orbital frontal regions develop earlier than DLPFC (e.g., Orzhekhovskaya, 1981), with right OFC integrity more strongly associated with social-behavioral functioning than left OFC (Bechara, 2004) and with global skills such as self-awareness (Happaney, Zelazo & Stuss, 2004), skills known to be affected in ADHD. It may also be that specificity of premotor function develops over time such that preschoolers have yet to fully “grow into the deficits” associated with

ADHD. Findings of largest between group effects in the left temporal lobe, SMC and M1, and lateral OFC may suggest the important role of developing language underlying working memory and inhibitory control in young children (e.g., internalization of self-speech, Barkley, 1997).

Furthermore, the variability in brain development at this point in development may help to explain the inconsistencies between the current findings and prior work in a smaller, and potentially underpowered, sample (Mahone, Crocetti, et al., 2011). Given the notable changes in PFC development occurring in all children during preschool (Brown & Jernigan, 2012), the present study provides a window into prefrontal structural differences between very young children with ADHD and their typical peers.

The identification of early biomarkers of ADHD is critical to developing more targeted interventions, both pharmacological and behavioral, to reduce the lifetime morbidity associated with the condition. Longitudinal studies of children with ADHD symptoms paint a concerning picture of functional outcomes and long-term risks associated with early onset of hyperactivity. Even when treated during preschool, children continue to have symptoms and functional impairment in elementary school (Riddle et al., 2013). Moreover, children identified as “hyperactive” at age 3 years show increased rates of functional impairment and psychopathology in adolescence relative to typical peers (Smith et al., 2016). Even as adults, those who were identified as “hyperactive” in preschool are reported to have 17 times higher annual healthcare costs (Chorozoglou et al., 2015).

Findings of the present study suggest that some neuroimaging biomarkers of ADHD may be age-dependent and set the stage for atypical behavioral development throughout childhood and adolescence. To this end, the continued longitudinal study of early biomarkers of ADHD may help researchers determine *how* early patterns of anomalous development (brain and behavior) affect later presentation of symptoms to identify what aspects of early brain development are associated with continued severity of symptoms, and which are associated with “recovery” from symptoms, incorporating knowledge gained from studying the patterns of “normalization” of structure and function in certain subgroups of children with ADHD (e.g., girls).

Strengths of the study include the careful group assignment/diagnostic strategy, modeled after the PATS studies (Kollins et al., 2006); matching of groups on age, sex, IQ, and language ability; and exclusion of common comorbidities to provide a clearer interpretation of findings specific to ADHD. At the same time, several limitations exist. Most notably, young children are quite variable in their day-to-day presentation with a large range of “normal” behavior at this age (Blackman, 1999; Byrne, Bawden, Beattie, & De Wolfe, 2000), a fact that is reflected in wide standard deviations and reduced reliability of performance measures (Baron & Anderson, 2012). As such, there is also a lack of stability in diagnostic classification over the preschool to early school-age time period (Chacko, Wakschlag, Hill, Danis, & Espy, 2009); given that data were collected at one point in time, we do not know how many of those within the ADHD group will

still meet diagnostic criteria at later assessments and thus prove “true positives” in terms of early diagnostic accuracy.

Given the sample age range and variability in school experience, teacher ratings were not available for some participants, limiting the ability to identify cross-setting impairment per DSM-5. Additionally, given the challenges of effectively scanning preschoolers without sedation, results may reflect only the degree of brain differences evident in children with only moderate symptom severity, for example, a degree of symptomatology that permitted them to lie still in the scanner long enough to yield useable imaging. It may be that greater between group differences would be evident if we were also able to include those children who were unable to successfully participate in MRI scanning. Furthermore, exclusion of common comorbidities, to the degree possible in children this age, may limit generalization to samples of children presenting with ADHD plus comorbidities. Exclusion of common comorbidities may also contribute to the high average IQ observed in the sample (Waber et al., 2007). Finally, the study did not include enough girls to permit well-powered between sex comparisons. Future work should examine the consistency of these early structural brain differences between sexes, to clarify the degree to which the pattern of sex differences evident in older children is present in preschoolers.

In summary, widespread reductions in cortical brain volumes are already evident in preschoolers with ADHD, with evidence for specific prefrontal and premotor regional anomalies. These data provide initial evidence that brain differences are evident at least as early as symptom onset, and add to earlier data suggesting subcortical anomalies as well (Mahone, Crocetti, et al., 2011). Furthermore, these findings provide groundwork for future work examining the developmental trajectory of cortical and subcortical development in preschoolers with ADHD, including analysis of structural and functional changes in white matter development, which will greatly expand our understanding of brain–behavior relationships in the disorder.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by NIH R01 HD068425, U54 HD079123, UL1 RR025005 and the Johns Hopkins Brain Sciences Institute; none of the authors have any biomedical financial interests or potential conflicts of interest to report.

REFERENCES

Almeida Montes, L.G., Prado Alcántara, H., Martínez García, R.B., De La Torre, L.B., Avila Acosta, D., & Duarte, M.G. (2013). Brain cortical thickness in ADHD: Age, sex, and clinical correlations. *Journal of Attention Disorders*, 17(8), 641–654. doi: 10.1177/1087054711434351

Armstrong, M.B., & Nettleton, S.K. (2004). Attention deficit hyperactivity disorder and preschool children. *Seminars in Speech Language*, 25, 225–232.

Arnett, A.B., MacDonald, B., & Pennington, B.F. (2013). Cognitive and behavioral indicators of ADHD symptoms prior to school age. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(12), 1284–1294.

Baron, I.S., & Anderson, P.J. (2012). Neuropsychological assessment of preschoolers. *Neuropsychological Review*, 22, 311–312.

Batty, M.J., Liddle, E.B., Pitiot, A., Toro, R., Groom, M.J., Scerif, G., & Liotti, M. (2010). Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: A structural magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(3), 229–238.

Barkley, R.A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65–94.

Bechara, A. (2004). The role of emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain and Cognition*, 55, 30–40.

Best, C.T. (1988). The emergence of cerebral asymmetries in early human development: A literature review and neuroembryological model. In D.L. Molfese & S.J. Segalowitz (Eds.), *Brain lateralization in children: Developmental implications*. New York: Guilford Press.

Blackman, J.A. (1999). Attention-deficit hyperactivity disorder in preschoolers: Does it exist and should we treat it? *Pediatric Clinics of North America*, 46(5), 1011–1025.

Brown, T.T., & Jernigan, T.L. (2012). Brain developing during the preschool years. *Neuropsychological Review*, 22(4), 313–333.

Byrne, J.M., Bawden, H.N., Beattie, T.L., & De Wolfe, N.A. (2000). Preschoolers classified as having attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): DSM-IV symptom endorsement pattern. *Journal of Child Neurology*, 15(8), 533–538.

Chacko, A., Wakschlag, L., Hill, C., Danis, B., & Espy, K.A. (2009). Viewing preschool disruptive behavior disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder through a developmental lens: What we know and what we need to know. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 18(3), 627–643.

Chorozioglou, M., Smith, E., Koerting, J., Thompson, M.J., Sayal, K., & Sonuga-Barke, E. (2015). Preschool hyperactivity is associated with long-term economic burden: Evidence from a longitudinal health economic analysis of costs incurred across childhood, adolescence and young adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(9), 966–975.

Conners, C. (1997). *Conners' Rating Scales - Revised technical manual*. North Tonawanda, New York: Multi-Health Systems Inc.

Dale, A.M., Fischl, B., & Sereno, M.I. (1999). Cortical surface-based analysis I: Segmentation and cortical surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2), 179–194.

Dirlikov, B., Rosch, K., Crocetti, D., Denckla, M.B., Mahone, E.M., & Mostofsky, S.H. (2015). Distinct frontal lobe morphology in girls and boys with ADHD. *Neuroimage: Clinical*, 7, 222–229.

Fischl, B., Sereno, M.I., & Dale, A.M. (1999). Cortical surface-based analysis II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, 9(2), 195–207.

Friedman, L.A., & Rapoport, J.L. (2015). Brain development in ADHD. *Current Opinion in Neurobiology*, 30, 106–111.

Greven, C.U., Bralten, J., Mennes, M., O'Dwyer, L., Van Hulzen, K.J.E., Rommelse, N., ... Buitelaar, J.K. (2015). Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *Journal of the American Medical Association Psychiatry*, 72(5), 490–499.

Hagberg, B.S., Miniscalco, C., & Gillberg, C. (2010). Clinic attenders with autism or attention-deficit/hyperactivity disorder: Cognitive profile at school age and its relationship to preschool indicators of language delay. *Research in Developmental Disabilities*, 31(1), 1–8.

- Happaney, K., Zelazo, P.D., & Stuss, D.T. (2004). Development of orbitofrontal function: Current themes and future directions. *Brain and Cognition*, 55, 1–10.
- Hollingshead, A.B. (1975). *Four factor index of social status*. Unpublished working paper. New Haven, CT: Department of Sociology, Yale University.
- Kollins, S., Greenhill, L., Swanson, J., Wigal, S., Abikoff, H., McCracken, J., ... Bauzo, A. (2006). Rationale, design, and methods of the Preschool ADHD Treatment Study (PATs). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(11), 1275–1283.
- Kramer, J.H., Quitania, L., Dean, D., Neuhaus, J., Rosen, H.J., Halabi, C., ... Miller, B.L. (2007). Magnetic resonance imaging correlates of set shifting. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(3), 386–392.
- Limperopoulos, C., Chilingaryan, G., Guizard, N., Robertson, R.L., & Du Plessis, A.J. (2010). Cerebellar injury in the premature infant is associated with impaired growth of specific cerebral regions. *Pediatric Research*, 68(2), 145–150.
- Lucas, C.P., Fisher, P., & Luby, J.L. (1998). *Young Child DISC-IV Research Draft: Diagnostic interview schedule for children*. New York, NY: Columbia University, Division of Children Psychiatry, Joy and William Ruane Center to Identify and Treat Mood Disorders.
- Lucas, C.P., Fisher, P., & Luby, J.L. (2008). *Young Child DISC-IV: Diagnostic interview schedule for children*. New York, NY: Columbia University, Division of Children Psychiatry, Joy and William Ruane Center to Identify and Treat Mood Disorders.
- Mahone, E.M., Crocetti, D., Ranta, M., MacNeil, L., Gaddis, A., Cataldo, M., ... Mostofsky, S.H. (2011). A preliminary neuroimaging study of preschool children with ADHD. *The Clinical Neuropsychologist*, 25, 1009–1028.
- Mahone, E.M., Ranta, M.E., Crocetti, D., O'Brien, J., Kaufmann, W.E., Denckla, M.B., & Mostofsky, S.H. (2011). Comprehensive examination of frontal regions in boys and girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 1047–1057.
- Nakao, T., Radua, J., Rubia, K., & Mataix-Cols, D. (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: Voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *The American Journal of Psychiatry*, 168(11), 1154–1163.
- Orzhekhovskaya, N.S. (1981). Fronto-striatal relationships in primate ontogeny. *Neuroscience & Behavioral Physiology*, 11, 379–385.
- Pastor, P., Reuben, C., Duran, C., & Hawkins, L. (2015). Association between diagnosed ADHD and selected characteristics among children aged 4–17 years: United States, 2011–2013. *NCHS Data Brief*, 201, 1–8.
- Posner, K., Melvin, G.A., Murray, D.W., Gugga, S.S., Fisher, P., Skrobala, A., ... Greenhill, L.L. (2007). Clinical presentation of attention-deficit/hyperactivity disorder in preschool children: The preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder treatment study (PATs). *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 17(5), 547–562.
- Ranta, M.E., Chen, M., Crocetti, D., Prince, J.L., Subramaniam, K., Fischl, B., ... Mostofsky, S.H. (2014). Automated MRI parcellation of the frontal lobe. *Human Brain Mapping*, 35(5), 2009–2026. doi: 10.1002/hbm.22309
- Ranta, M.E., Crocetti, D., Clauss, J.A., Kraut, M.A., Mostofsky, S.H., & Kaufmann, W.E. (2009). Manual MRI parcellation of the frontal lobe. *Psychiatry Research*, 172(2), 147–154.
- Reich, W., Welner, Z., & Herjanic, B. (1997). *The Diagnostic Interview for Children and Adolescents-IV*. North Tonawanda: Multi-Health Systems.
- Qiu, A., Crocetti, D., Adler, M., Mahone, E.M., Denckla, M.B., Miller, M.I., & Mostofsky, S.H. (2009). Basal ganglia volume and shape in children with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 166(1), 74–82.
- Riddle, M.A., Yershova, K., Lazzaretto, D., Paykina, N., Yenokyan, G., Greenhill, L., & Posner, K. (2013). The preschool attention-deficit hyperactivity disorder treatment study (PATs) 6-year follow up. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 52(3), 264–278.
- Segonne, F., Dale, A.M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H.K., & Fischl, B. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*, 22(3), 1060–1075.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J.P., Greenstein, D., ... Rapoport, J.L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(49), 19649–19654.
- Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., Sharp, W., Clasen, L., Evans, A., ... Rapoport, J. (2006). Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(5), 540–549.
- Shaw, P., Gilliam, M., Liverpool, M., Weddle, C., Malek, M., Sharp, W., ... Giedd, J. (2011). Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: Support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 168(2), 143–151.
- Slifer, K.J., Cataldo, M., Gerson, A.C., & Tucker, C. (1994). *Teaching movement control for neuro-imaging in children with acquired neuromuscular disorders post-head trauma*. Paper presented at the 20th Annual Convention of the Association for Behavior Analysis, Atlanta, GA.
- Smids, D.P., & Oosterlaan, J. (2007). How common are symptoms of ADHD in typically developing preschoolers? A study on prevalence rates and prenatal/demographic risk factors. *Cortex*, 43(6), 710–717.
- Smith, E., Meyer, B.J., Koerting, J., Laver-Bradbury, C., Lee, L., Jefferson, H., ... Sonuga-Barke, E.J.S. (2016). Preschool hyperactivity specifically elevates long-term mental health risks more strongly in males than females: A prospective longitudinal study through to young adulthood. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 26(1), 123–136.
- Villemonteix, T., De Brito, S.A., Slama, H., Kavec, M., Baleriaux, D., Metens, T., ... Massat, I. (2015). Gray matter volume differences associated with gender in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A voxel-based morphometry study. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 14, 32–37.
- Waber, D.P., De Moor, C., Forbes, P.W., Almli, C.R., Botteron, K.N., Leonard, G., ... Rumsey, J. (2007). The NIH MRI study of normal brain development: Performance of a population based sample of healthy children aged 6 to 18 years on a neuropsychological battery. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(5), 729–746.
- Wechsler, D. (2002). *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (Third Edition, San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Wiig, E., Secord, W., & Semel, E. (2004). *Clinical evaluation of language fundamentals: Preschool-second edition (CELF-P-2)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Yang, X.R., Carrey, N., Bernier, D., & MacMaster, F.P. (2015). Cortical thickness in young treatment-naïve children with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 19(11), 925–930. doi: 10.1177/1087054712455501