

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 hemisfer lobar hacimleri) ve .169 (sağ hemisfer lobar hacimleri). Pilot örneklemdeki 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 hacimlerinde 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) aşağıdakilerde dayanmaktadır

Yalnızca ebeveynlerin eğitimi ve mesleğine dayandığından, sosyal riskin gerçek bir ölçütü olarak sınırlılıklara sahiptir. Örnekleme 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 ($p = .859$). Örneklem 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 korteksteki 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.

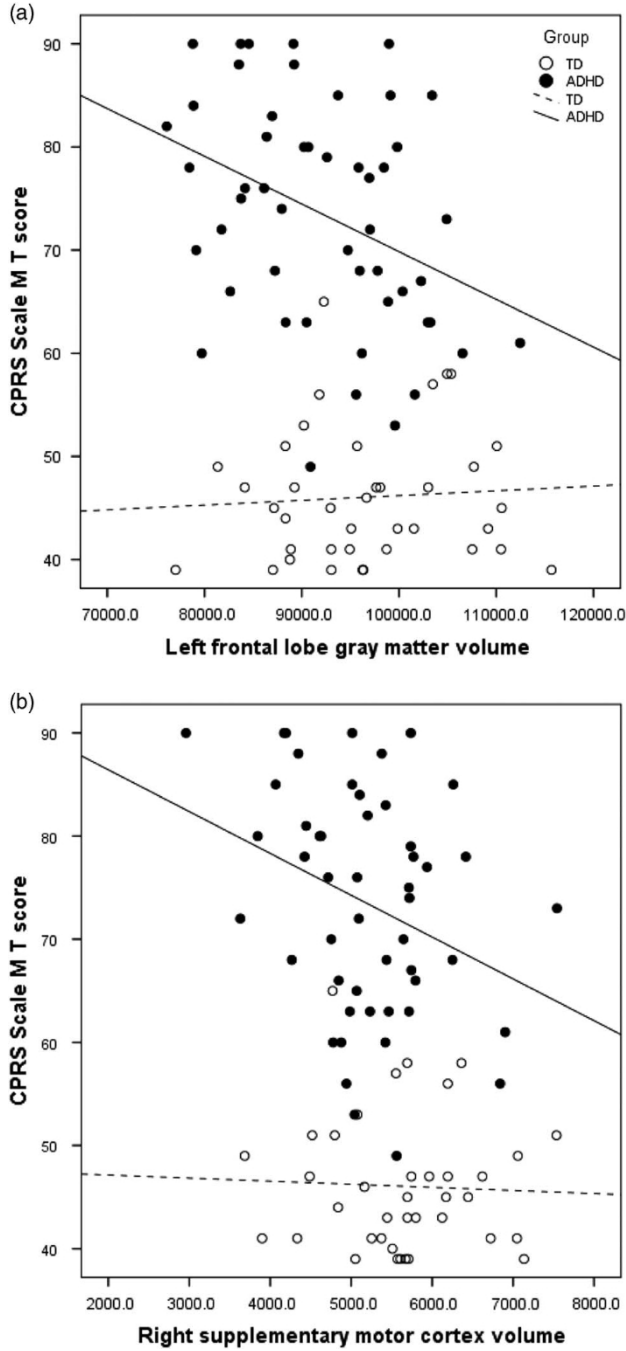
Çocuklarda işlevin lateralizasyonu yetişkinlere göre daha değişken görünmektedir, ancak kanıtlar sağ motor ve premotor bölgelerin daha erken ortaya çıktığını ve solun daha geç olgunlaştığını göstermektedir.

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 ilkokulda 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.
- Chorozoglou, 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, düzeltme 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



SENA NUR KORKMAZ

YAZILIM MÜHENDİSLİĞİ ÖĞRENCİSİ

HAKKINDA

Daha önce yapay zeka alanında staj yaparak bilgi ve becerilerimi geliştirme fırsatı buldum. Şimdi ise BackEnd alanına yöneldim ve bu alanda kendimi geliştiriyorum. Eğitim hayatım ve tecrübelerim doğrultusunda farklı insanlarla birlikte çalışma deneyimim oldu. Kendimi geliştirmeye ve öğrenmeye açık birisi olarak, pozisyonun gerektirdiği sorumluluğu merak ve istekle üzerime almak istediğimi belirtmek isterim.

BECERİLER

- Python
- JavaScript
- C# .NET Core
- MsSQL
- OpenCV

DENEYİM

INTERN - Veri Tabanı Programcılığı

May 2021 - Haz 2021

SERVERGAZİ BORSA İSTANBUL MESLEKİ VE TEKNİK ANADOLU LİSESİ

INTERN - Yapay Zeka ve Görüntü İşleme

Tem 2024 - Ağu 2024

NORBİT ARAŞTIRMA GELİŞTİRME VE YAZILIM LTD. ŞTİ.

OpenCV kullanarak video ve görüntü analizi üzerine çalışmalar gerçekleştirdim. Yapay zeka tabanlı projelerde veri hazırlama ve temel model eğitim süreçlerine katkı sağladım.

İLETİŞİM

+90 507 003 4855

senakorkmazcode@gmail.com

Pamukkale/DENİZLİ

EĞİTİM

Yazılım Mühendisliği

Karadeniz Teknik Üniversitesi
2022-2026

Bilişim Teknolojileri / Veri Tabanı Programcılığı

Servergazi Borsa İstanbul
Mesleki ve Teknik Anadolu
Lisesi
2017-2021

BAĞLANTILAR

 <https://www.linkedin.com/in/sena-korkmaz-/>

 <https://github.com/sena-korkmaz>