

# Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Nöropsikolojisine İlişkin Kuramlar ve Araştırmalar

Dr. Birim Günay KILIÇ<sup>1</sup>

## ÖZET

Nöropsikolojik araştırmaların ve nörogörüntüleme çalışmalarının ilgili bilim dallarınca ortak bir anlayışla birlikte yürütülmesiyle Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun (DEHB) nörobiyolojisine ilişkin bilgiler hızla artmaktadır. Yazıda nöropsikolojik kuram ve araştırmalar bağlamında bu alandaki son bilgiler gözden geçirilmiştir. Son bölümde konuyla ilgili hayvan modelleri tanıtılmıştır. Nöropsikolojik araştırmaların tutarsız gibi görünen sonuçlarının gerçek farklardan çok yorumsal olduğu vurgulanmıştır. Sorun bir tek sözcükle anlam bulan 'dikkat'in bir çok anatomik ağıla ilişkili olmasında yatmaktadır. Dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik gibi bilişsel ve davranışsal birçok boyutu olan bu bozukluğun ayırışık doğasının nörobiyolojik temelleri paralel bilgi işleme kuramına uygun sonuçlar göstermektedir. Klinik ve nöropsikolojik verilere dayanarak DEHB'de hem dorsolateral prefrontal korteks hem de orbitofrontal kortekste işlev bozukluğunun olduğu söylenmektedir. Fakat bu işlev bozukluklarının birincil olarak prefrontal kortekse mi yoksa bu alanla ilişkili beyin bölgelerine mi bağlı olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Nörokimyasal düzeyde dopamin ve norepinefrin, anatomik düzeyde özellikle frontal lob ve bazal ganglionlar üzerinde durulmaktadır. Nöropsikiyatrik sendromların genetik alt tiplerinin ayrıştırılmasında geçerli endofenotipik (fenotipin içindeki alt gruplara ait) özelliklerin belirlenmesi önemlidir. Bu yazıda, dikkat bileşenlerinden yönetici kontrol ağına ve davranışsal ketlemeye yönelik testlerin, geçerli endofenotipleri belirleyebileceği belirtilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, nörobiyoloji, nöropsikoloji

## SUMMARY: Neuropsychology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Relevant Theories and Empirical Studies

There is a rapidly accumulating body of knowledge related to the neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) stemming from multidisciplinary neuropsychological and neuroimaging studies. This paper is a review of recent knowledge in the context of neuropsychological theory and research in this area. The final section of the article introduces animal models on the subject. It has been emphasized that the controversy regarding the results of neuropsychological studies is semantic rather than substantive. The semantic issue here is believed to be that the term "attention" has to be related to more than one anatomical network among several brain regions. ADHD, which has many cognitive and behavioral dimensions like attention deficit, hyperactivity and impulsivity, has a heterogeneous nature reflecting the neurobiological basis related to parallel information processing models. Based on clinical and neuropsychological data it has been stated that both the orbitofrontal cortex and dorsolateral prefrontal cortex are functionally disturbed in ADHD. However, whether these functional disturbances are related to the prefrontal cortex or other brain regions associated however primarily with this cortex is yet unclear. Dopamine and epinephrine as neurochemical factors and the frontal lobe and basal ganglia as anatomical factors have been found to be especially responsible. Valid endophenotypic features should be determined in order to specify genetic subtypes of neuropsychiatric syndromes. A review of the literature leads us to the conclusion that tests used to assess attentional components like the executive control network and behavioral inhibition could determine valid endophenotypes.

**Key Words:** Attention deficit hyperactivity disorder, neurobiology, neuropsychology

<sup>1</sup>Uzm., Ankara Ü Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Ankara.

## GİRİŞ

Günümüzde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) olarak adlandırılan klinik tablo ile örtüşen çocukluk çağı davranış patolojisi 1902’de İngiliz çocuk hekimi Still tarafından tanımlanmıştır (Swanson ve ark. 1998a). DEHB kişinin gelişimini sosyal, duygusal ve bilişsel alanlarda etkileyen, ergenlik ve erişkinlik dönemlerinde başka psikiyatrik sorunların eklenmesine zemin hazırlayan nöropsikiyatrik bir bozukluktur (Biederman 1998). Geçen yüz yıl boyunca değişik adlarla anılan bu sendromda temel bilişsel bozukluğu araştıran, dikkat süreçleri ve bilgi işlemenin değişik evrelerine yönelik çok sayıda deneysel ve klinik çalışma bulunmaktadır. DEHB tanımlayıcı bir terim olmasına karşın, “dikkat eksikliğinin” temel sorun olup olmadığı araştırmacılar tarafından sorgulanmaktadır. Halen özgül bilişsel bozukluğun doğası hakkında düşünce birliği sağlanmış değildir.

Konu ile ilgili araştırmalar dikkat bileşenleri, yönetici işlevler (işlem belleği ve ketleme) ve enerjik mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmaktadır (Paule ve ark. 2000, Swanson ve ark. 1998b, Kora 1998, Kılıç 2002, Kuntsi ve Stevenson 2000, Sergeant 2000, Swanson 2003, Slaats-Willemse ve ark. 2003). Ayrıca DEHB’deki bilişsel bozukluğun güdülenimle olan ilişkisini vurgulayan araştırmalar da bulunmaktadır (Sonuga-Barke ve ark. 1992, Solanto ve ark. 2001).

Klinik ve nöropsikolojik verilere dayanarak DEHB’de hem dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) hem de orbitofrontal kortekste (OFK) işlev bozukluğunun olduğu söylenmektedir. Fakat bu işlev bozukluklarının birincil olarak PFK’ya mı yoksa PFK ile ilişkili beyin bölgelerine mi bağlı olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu nedenle fronto-subkortikal terimi davranışsal/bilişsel işlev bozukluğunu gösterdiği gibi DEHB’nin uygun bir nöropsikolojik tanımını da sağlamaktadır (Faraone ve Biederman 1999).

Bu yazıda DEHB’yi nöropsikolojik yönden ele alan araştırmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla ‘dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu’ ve ‘nöropsikoloji’ anahtar sözcükleri girilerek Medline, PSYCInfo ve Türk Tıp Dizini 1980 yılından itibaren taranmıştır. Kuramsal bakış açılarını temel alan araştırmalar ve konuyu kapsamlı olarak gözden geçiren çalışmalar seçilmiştir. DEHB’nin nöropsikolojik yönünü ele alan ülkemizde yapılmış tez çalışmaları gözden geçiril-

miştir. Bu yazıda DEHB’yi nöropsikolojik yönden inceleyen araştırmalar bu sendroma ilişkin olarak önerilen kuramsal modeller çerçevesinde gözden geçirilecektir. Son bölümde ise hayvan modelleriyle yapılmış deneysel araştırmaların DEHB’ye olan izdüşümleri kısaca ele alınacaktır.

## DEHB ve DİKKAT SÜREÇLERİNE İLİŞKİN KURAMSAL MODELLER

Beyinde bilginin aşağıdan yukarıya doğru seri olarak işlendiğini öne süren seri işleme kuramının aksine, paralel bilgi işleme kuramı bilginin aralarında yoğun bağlantılar olan çok sayıda nöron tarafından paralel biçimde işlendiğini varsayar (Ellis ve Hunt 1993). Beyinde bilginin seçici olarak işlenmesinde ise özgün dikkat işlemleri rol oynamaktadır. Dikkat işlemleri de farklı beyin bölgelerinin aralarında karşılıklı yoğun bağlantılar oluşturduğu sinir ağları sistemi tarafından yürütülmektedir. Bu ilkedен yola çıkan ve görsel dikkat süreçlerini sinir ağlarıyla açıklayan paralel bilgi işleme kuramına uygun iki model ileri sürülmüştür (Posner ve Petersen 1990, Posner ve Raichle 1997, Mesulam 1990). Her iki modelde de uzaysal dikkat süreçlerinde sağ paryetal ve singulat korteksin önemli rolü vardır. Posner’in modeli sinir ağları içindeki farklı bileşenlerin gerçekleştirdiği işlevleri ön plana çıkarırken, Mesulam’ın modeli sinir ağlarının bütününe yapısal bir özgülük yüklemektedir (Coull 1998).

### Posner’in Dikkat Modeli

Posner ve Petersen (1990) tarafından önerilen bu modelde, ön ve arka olmak üzere iki dikkat sistemi tanımlanmıştır. Arka dikkat sistemi, yönelim (orienting) sürecinden sorumludur ve arka paryetal korteks, üst kollikulus ve talamik pulvinar çekirdeği içerir. Arka paryetal korteks, dikkatin önceki hedefin bulunduğu yerden ayrılmasında, üst kollikulus dikkatin hedefe kaydırılmasında; pulvinar da dikkatin hedefte tutulmasında görev alır. Ön dikkat sistemi ise ön singulat girus ile orta hat frontal lob yapılarını kapsar. Uyarının saptanmasında, amaca yönelik davranışın denetiminde etkindir. İşlevsel görüntüleme yöntemleri ve uygun deneysel görevlerin birlikte kullanımıyla dikkate ilişkin bu kuramsal modeldeki yapıların ayrıştığı da gösterilmiştir (Coull ve ark. 1998, Casey ve ark. 2000).

Beyin görüntüleme çalışmalarının katkısıyla bu model birbiriyle bağlantılı üç sinir ağıyla açıklanmaktadır (Posner ve Raichle 1997, Berger ve

Posner 2000). İlki, yönetici denetim ağıdır ve ön singulat girusu içeren orta hat frontal yapılar, yardımcı motor alan ve bazal ganglionları (kaudat) kapsamaktadır. Bu ağ amaca yönelik davranışın denetimi, hedef ve hata saptama, çatışmaların çözümü, otomatik yanıtların ketlenmesiyle ilişkilendirilmiştir. İkincisi uyanıklık ağıdır ve sağ frontal lob, sağ paryetal lob ile lokus seruleusu kapsamaktadır. Bu ağın işlevinin tepkiye hazırlıklı halin ve uyanıklığın sürdürülmesi olduğu belirtilmektedir. Üçüncü ağ ise yönelim ağıdır. Her iki üst paryetal lobül ve talamus bu ağın kapsamındadır ve dikkatin yeni hedefe yöneliminden sorumludur.

Dikkat sistemleri kavramının, birçok nöropsikiyatrik bozukluğun yanı sıra DEHB'ye de yeni yaklaşım tarzları kazandıracağı ve dikkatin sürdürülmesini denetleyen sağ yarıküre mekanizmalarının, DEHB'deki temel eksikliği açıklayabileceği ileri sürülmektedir (Posner ve Petersen 1990, Berger ve Posner 2000, Stefanatos ve Wasserstein 2001, Carter ve ark. 1995). Tanımlanan bu dikkat ağları kuramını temel alan Swanson ve arkadaşları (1998b) DEHB'yi bu ağlarla ilişkili bir bozukluk olarak değerlendirmektedir. Bu çerçevede DEHB'yi açıklamak üzere öne sürülen davranışsal ketleme ve durum düzenlemede (state regulation) bozukluk varsayımlarının da dikkat eksikliği olarak düşünülmesi gerektiğini söylemektedirler.

Fenotipik olarak normal kişilerde ve ikiz örneklemelerinde moleküler genetik çalışmalar için geçerli bir endofenotipin belirlenmesi önemli olmaktadır. Bu amaçla üç dikkat ağını değerlendiren bir test bataryasının (Attention Network Test-ANT) yönetici ağla ilgili olan bölümünden elde edilen verilerin kalıtılabilirliği yüksek bulunmuştur. Uyanıklık bölümündeki verilerin de kalıtılabilirliğine ilişkin kanıtlar saptanırken, yönelim ağının verilerinin kalıtılabilirliği kanıtlanamamıştır. Bu bulgulara dayanarak normal kişilerde ANT'nin yönetici bölümünün geçerli bir endofenotip olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Fan ve ark. 2001, Fossella ve ark. 2002).

### **Mesulam'ın Dikkat Modeli**

Bu sinir ağı kuramında dikkat, sağ yarıkürenin baskın role sahip olduğu, üç kortikal odaklı bir ağla açıklanmaktadır (Mesulam 1988, Mesulam 1990). Bu ağın frontal bileşeni dikkatin odaklanması, arka paryetal bileşeni duyuşal, singulat bileşeni ise güdülenimle ilgilidir. Bu bileşenlerden birinde veya ara bağlantılarındaki zedelenme karşı

tarafra görsel uzaysal ihmal (visuospatial neglect) sendromuyla sonuçlanabilmektedir (Weintraub ve Mesulam 1987, Mesulam 1988).

Bu bağlamda yapılan çalışmalarda DEHB olan çocukların görsel uzaysal yeteneklerinde azalma olduğu bildirilmektedir (Voeller ve Heilman 1988, Swanson ve ark. 1991, Öktem ve Sonuvar 1993, Soykan 1991, Erman 1997, Erdoğan 1999, Güneş 2002). Çizgi Bölme Testi, İşaretleme Testleri gibi uzaysal ihmali değerlendiren testlerle yapılan çalışmaların sonuçlarına ve bu bulguların sağ yarıküre hasarlı erişkinlerde saptanan bulgularla benzerliğine dayanarak, DEHB'de sağ yarıküre ve ilişkili beyin bölgelerinde yaşamın erken evrelerinde zedelenmenin rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Temelde sürekli dikkati değerlendiren işaretleme testlerinin DEHB'yi kontrol grubundan ayırma yönünden hem olumlu (Aman ve Turbott 1986, Matier ve ark. 1994, Voeller ve Heilman 1988, Landau ve ark. 1999, Kılıç 2002) hem de olumsuz sonuçları (Oades 2000) bildirilmektedir.

Sürekli Performans Testi (SPT) seçici ve sürekli dikkati değerlendirmek amacıyla sıkça kullanılmaktadır. DEHB'li çocukların bu testte başarısının normal gruba göre anlamlı olarak düşük olduğunu saptayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Swaab-Barneveld ve ark. 2000, Strandburg ve ark. 1996, Carter ve ark. 1995, Brodeur ve Pond 2001, Levy ve Hobbes 1997, Barkley ve ark. 1992, Inoue ve ark. 1998, Seidel ve Joschko 1990). Aynı zamanda sağaltımda çok kullanılan uyarıcıların etkilerinin izlenmesi, bozukluğun alt tiplerinin değerlendirilmesinde de SPT yol gösterici olmaktadır (Yazgan ve ark. 1998, Türkbay ve ark. 2001). SPT başarı düzeylerinin zaman içinde değişimi açısından DEHB'li grupla kontrol grubu arasında fark bulmayan çalışmalar bulunmaktadır (O'Dougherty ve ark. 1984, Schachar ve ark. 1988, van der Meere ve Sergeant 1988). Öte yandan yavaş sunum hızında (interstimulus interval) yapılan SPT çalışmalarıyla fark bildiren (van der Meere ve ark. 1995, van der Meere ve Stemerding 1995) ve hızlı sunum hızında fark bildiren çalışmalar da vardır (Seidel ve Joschko 1990). DEHB'de dikkati değerlendirmek amacıyla SPT ile yapılan araştırmaların tutarsız sonuçları olduğu görülmektedir. DEHB'li çocuklarda SPT ile yapılmış 13 çalışmayı zaman içinde başarıda azalma ve test uygulayıcısının varlığı ya da yokluğu gibi dış değişkenler ışığında değerlendiren Corkum ve Siegel (1993), SPT de başarı düşüklüğünün sadece dikka-

ti sürdürmekle ilgili bir eksiklikle açıklanamayacağı sonucuna ulaşmıştır.

### **Mirsky'nin Dikkat Modeli**

Mirsky (1996), çok sayıda kişinin nöropsikolojik test verilerinin faktör analizi sonuçlarına dayanarak, dikkat işlevlerini odaklanma/yönetme, sürdürme, sabitleme, kaydırma, kodlama şeklinde sınıflandırmaktadır. Bu model filogenetik olarak daha eski subkortikal yapıların dikkate olan katkısını vurgulamaktadır. Her bir işlevin nöropsikolojik testler kullanılarak ölçülebileceğini ve bu testlerin bir 'Dikkat Bataryası' oluşturduğunu belirtmektedir. Bu model temel alınarak DEHB'li çocuklar değerlendirilmiş, bataryada yer alan birçok testte DEHB'li çocukların, normal kontrol grubuna göre düşük başarı gösterdiği saptanmıştır (Mirsky ve ark. 1999).

### **DEHB ve YÖNETİCİ İŞLEV BOZUKLUKLARI**

Beyinde bilgi işlenişinin dinamik ve karmaşık doğası, yüksek düzeyli bilişsel işlevleri tanımlamada yönetici işlevler kavramını ortaya çıkarmıştır. Bu kavram akıl yürütme, sorun çözme, zihinsel esneklik, yaratıcılık, karar verme, planlama, bozucu etkiye karşı koyabilme, tepki ketlemesi gibi zihinsel işlevleri içermektedir (Lezak 1995, Smith ve Jonides 1999, Funahashi 2001, Pineda ve ark. 1998). Bilişsel eksiklikler özel bir işlev alanını etkilerken, yönetici işlevler davranışın tüm yönlerini etkilemektedir. Yönetici işlev bozukluklarının sosyal işlevler üzerine olan etkisi, ben merkezci ve dürtüsel davranışlarla ve kayıtsız ya da empatiden yoksun tutumlarla ortaya çıkmaktadır (Lezak 1995, Eslinger 1996).

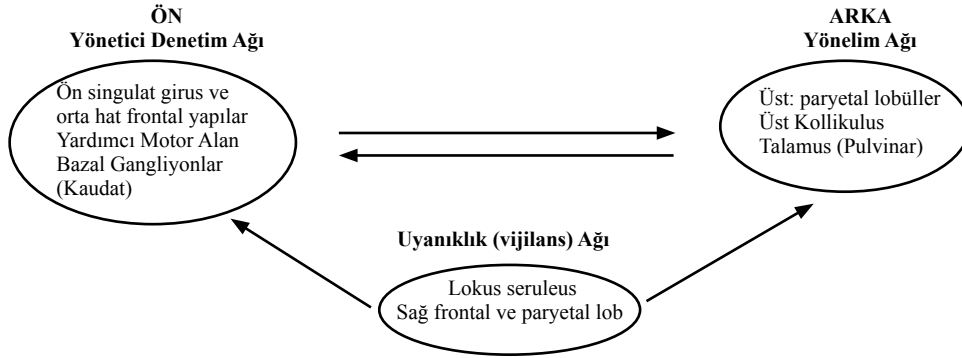
### **Yönetici İşlevlerin Gelişimsel Yönü ve DEHB**

Frontal korteks ve onun striatal bağlantıları yönetici işlevler için en önemli sinir sistemi yapıları olarak kabul edilmektedir (Petrides 1994). Goldman-Rakic (1987), hayvan deneylerine dayanarak insanlarda frontal ve paryetal kortekslerde sinaptik yoğunluğun iki yaş civarında en üst noktasına eriştiğini ve bunu izleyerek yaygın bir süreçte sinaptik budanmanın gerçekleştiğini bildirmiştir. Erken erişkinlik dönemine kadar yavaş yavaş devam eden bu açıklanmanın bilişsel işlevlerin gelişimindeki payı vurgulanmıştır. Yönetici işlevlerde yaşa bağlı olarak saptanan yetkinlik artışının frontal lobların anatomik ve işlevsel olgunluğa geç erişme-

si ve miyelinizasyonunun ileri ergenlik dönemine dek sürmesiyle açıklanabileceği düşünülmektedir (Mercugliano 1999).

Rubia ve arkadaşları (2000), yönetici işlevlerde yaşa bağlı olarak ortaya çıkan normal olgunlaşmanın kanıtlarını ilk kez işlevsel manyetik rezonans görüntüleme verileriyle ortaya koyan araştırmacılarıdır. Bu araştırmada sağlıklı ergen ve erişkin örneklerin dur görevi (stop task) ve gecikmeli görev (delay task) sırasında beyin aktivasyon örüntüleri saptanmıştır. Motor yanıtların ketlenmesini gerektiren dur görevinde erişkin ve ergenler aynı başarıyı göstermiştir. Bu görev sırasında sağ meziyal ve alt prefrontal kortekslerde benzer aktivasyon izlenmekle birlikte erişkinlerde anlamlı olarak sol prefrontal beyin bölgeleri, ergenlerde ise sağ kaudat ve insula gibi subkortikal beyin bölgelerinde aktivasyon artışı saptanmıştır. Gecikmeli görevde ise erişkinlerin, ergenlerden daha başarılı olduğu belirlenmiştir. Her iki görevde de yaşla aktivasyonun gücü doğrusal bir ilişki göstermiştir. Gecikmeli görev sırasında erişkinlerde ergenlere oranla frontal-striyatal-paryetal ağda daha güçlü bir aktivasyon saptanmıştır. Çalışma bulguları erişkin ve ergenlerde görev başarısı eşitken (dur görevi) farklı beyin bölgelerinin aktive olabildiğini ve daha yüksek başarının (gecikmeli görev) aynı beyin bölgelerindeki aktivasyonun niceliğiyle ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Dur görevinde olduğu gibi nöropsikolojik test başarısında yaşa bağlı gözlenebilir bir farklılık bulunmazken; farklı beyin bölgelerinde aktivasyon saptaması, ergenlerde henüz tam gelişmemiş prefrontal işlevlerin subkortikal aktivasyon artışıyla dengelendiği şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmada saptandığı gibi hipofrontalite ile birlikte hipersubkortikalite tarzı bir aktivasyonun normal gelişimsel yönü yanı sıra şizofreni gibi nörogelişimsel hastalıklarda da saptanabilen bir bulgu olduğu üzerinde durulmuştur (Rubia 2002).

Dikkat, bellek gibi temel bilişsel yetilerin ve yönetici işlevsellüğün olgunlaşmasında ortaya çıkan gelişimsel bir gecikmenin tüm DEHB olgularını açıklamakta yetersiz olduğu söylenebilir. Çünkü DEHB belirtilerinin ergenlik döneminde kaybolmadığı, hatta olguların % 30-65'inde erişkinlik döneminde de varlığını sürdürdüğü saptanmıştır (Weiss 1996). Bu bağlamda olguların anlamlı bir bölümünde gelişimsel bir sapmayı gösteren kalıcı bir özelliğin varlığından söz edilebilir.



### Frontal Metafor ve DEHB

Frontal lob işlevleri ve insan davranışları arasındaki ilişki halen bilemediğimiz birçok gizi barındırmaktadır. Bugün gelinen noktada kabaca iki sendrom frontal lob hasarıyla ilişkilendirilmektedir. Bunlardan ilki DLPFK ile ilgili apati, güdüsüzlük, ilgisizlik, planlama ve davranışsal esneklikte yetersizlik gibi klinik özellikleri olan ‘psödoretarde/psödodeprese’ tiptir. İkincisi OFK ile ilgili uygun olmayan sosyal davranışlar, motor aktivitede artış, başkalarını dikkate almama, çevresel uyarıcıların etkisinde kalma, cinsel ket vurmanın kalkması gibi klinik özellikleri olan ‘psödopsikopatik’ tiptir (Benson ve Miller 1997). Frontal lob hasarlı olgularda gözlenen hiperaktif ve dürtüsel davranışlar, dikkatin kolay çelinebilirliği gibi özellikler, DEHB ile yönetici işlevler-frontal lob arasında nedensellik ilişkisinin kurulmasını sağlamıştır (Sergeant ve ark. 2002, Kuntsi ve Stevenson 2000, Faraone ve Biederman 1999). Gelişmiş beyin görüntüleme teknikleri ve araştırma yöntemlerinin kullanılmasıyla elde edilen bulguların gözden geçirildiği bir çalışmada da DEHB’nin etiyolojisinde prefrontal-striyatal-talamo-kortikal döngünün rolü vurgulanmıştır (Ercan ve Turgay 1999).

DEHB’de yönetici işlevlere yönelik araştırmalarda ölçüm araçları olarak nöropsikolojik testler yaygın olarak kullanılmaktadır. Pennington ve Ozonoff’un (1996) meta analitik çalışması DEHB’li çocuklarda yönetici işlevlerin değerlendirildiği 18 kontrollü araştırmanın 15’inde bir ya da daha fazla yönetici işlev alanında bozukluk olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, DEHB’de yönetici işlevlere yönelik testlerde % 67 oranında bozukluk olduğu ortaya konmuştur. Yönetici işlev dışı testlerde ise % 65 oranında grup farkı bulunmamıştır. Bu ne-

denle sonuçları yorumlarken yönetici işlevlere yönelik testlerin tek bir işlevi değerlendirmedeği ve görevi başarmak için yönetici işlevler dışındaki becerilerin de devreye girebildiğinin dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir. Bu işlevlerin beyindeki temelini frontal loblar olduğunu vurgulamak için kullanılan ‘frontal metafor’ deyi mi bu yazıda eleştirel bir tarzda ele alınmıştır. Yazarlar frontal loblar dışındaki (örn. bazal gangliyonlar) beyin bölgelerine bağlı sorunlarda da yönetici işlev bozukluklarının ortaya çıktığına dikkat çekerek yönetici işlev bozukluklarının sadece prefrontal bölge sorunlarına bağlanamayacağını bildirmişlerdir (Pennington ve Ozonoff 1996).

Yeni yapılan kapsamlı bir yazın taramasında (Sergeant ve ark. 2002); DEHB, Karşıt Olma– Karşı Gelme Bozukluğu (KGB), Davranım Bozukluğu (DB), Yüksek İşlevli Otizm ve Tourette Bozukluğu’nda 1990 yılından beri yönetici işlevlere yönelik olarak yapılan çalışmalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada değerlendirilen ölçüm araçları beş yönetici işlev alanıyla sınırlandırılmıştır. Bunlar; ketleme, kurulumu değiştirme, işlem belleği, planlama ve akıcılıktır. Ketleme ölçütü olarak dur görevi (stop task) ve Stroop Testi; kurulumu değiştirme için Wisconsin Kart Eşleme Testi; işlem belleği için, kişinin örgütlü yanıtlarının ardışıklığını gerektiren bir görev (SOP: self ordered pointing); planlama için kuleler ve akıcılık için harf, kategori, desen görevleri seçilmiştir. Yönetici işlevlerin bu beş alanı için seçilmiş testlerin sonuçları DEHB’yi normal kontrol grubundan ayırmada değişen oranlarda etkin olmakla birlikte, DEHB’ye özgü bulunmamıştır.

Nöropsikolojik testlerle yönetici işlevlerin değerlendirildiği bir çalışmada, DEHB’li kız çocuk-

larında normal kontrol grubundan anlamlı farkların olmadığı bildirilmiştir. Zeka katsayılarındaki düşüklüğe karşın DEHB'li kızlarda saptanan görece sağlam yönetici işlevselliğinin daha önce erkek DEHB'li çocuklarda yönetici işlevlere ilişkin olarak bildirilen düşük başarıyla karşılaştırıldığında farklılık gösterdiği belirtilmektedir (Seidman ve ark. 1997). Öte yandan DEHB'li kızlarda okülomotor görevlerle yönetici işlevlerin araştırıldığı başka bir çalışmada ise kızların başarı düzeyi ketleme ve işlem belleği görevlerinde kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Düzgün göz izleme hareketleri açısından ise normal grupla DEHB'li kızlar arasında fark bulunmamıştır. Bulgular, kızlarda da erkeklerde olduğu gibi yönetici işlevlerin bozuk olduğunu göstermiş, DEHB'de her iki cinsiyet için, yaygınlık farkına karşın benzer fizyopatolojinin varlığını desteklemiştir (Castellanos ve ark. 2000).

### **Tepki Ketleme Bozukluğu**

Barkley, (1997) yönetici işlevleri sınıflarken tepki ketlemeyi merkezi bir konumda ele almakta ve DEHB'de temel bozukluğun tepki ketleme ile ilgili olduğunu ileri sürmektedir. Ketlemenin çeşitlerini ise olası bir davranışı ketleme, süregelen bir davranış ketleme, bozucu tepkinin denetimi olarak belirlemiştir. Tepki ketleme ile bağlantılı yönetici işlevleri ise işlem belleği, güdü, duygulanım ve genel uyarılmışlık düzeyinin düzenlenmesi, dilin içselleştirilmesi, davranışın analiz ve sentezi olarak tanımlamıştır. Araştırmacı, DEHB için öne sürdüğü bu modelin, salt dikkat eksikliği olan alt grup için uygulanamayacağından da söz etmektedir. Tepki ketlemenin bir davranışsal fenotip olmakla birlikte altta yatan genetik duyarlılıkla ilişkili bilişsel bir endofenotip olarak düşünülebileceği de ileri sürülmüştür (Slaats-Willemse ve ark. 2003).

Yönetici işlevler bir nöropsikolojik model olan denetleyici dikkat sisteminin (supervisory attentional system: SAS) (Shallice 1982) işlevleridir. Yönetici işlevlerle ilişkili SAS Baddeley'in (1990) işlem belleği modelinde, merkezi yönetici ile bağlantılı bir denetleme süreci olarak yer almaktadır. SAS, ortaya çıkma olasılığı daha yüksek olan davranış kalıplarının denetimini sağlamaktadır. DEHB'li çocukların, tepkilerin ketlenmesini gerektiren bir görevde hem normal gruptan hem de öğrenme bozukluğu olan gruptan daha düşük başarı sergiledikleri gösterilmiştir. Fakat davranış güçlü olarak tetiklenmediğinde, dürtüsel yanıt örüntüsü saptanmamıştır. Bu sonuç, DEHB'de ketleme ile

ilgili bir bozuklukla uyumlu bulunmuştur (Bayliss ve Roodenrys 2000).

DEHB'de popüler kuramlardan biri olan tepki ketleme nöropsikolojik testlerin yanı sıra deneysel görevlerle de araştırılmaktadır. Planlı süren bir eylemin ani ve tam olarak durdurulması ilkesinden yola çıkan araştırmalarda DEHB'ye özgü bir ketleme bozukluğunun varlığına ilişkin hem olumlu (Schachar ve ark. 2000, Wodushak ve Neumann 2003) hem de olumsuz (Scheres ve ark. 2001, Rucklidge ve Tannock 2002) sonuçlar bildirilmektedir.

### **İşlem Belleği Bozukluğu**

İşlem belleği (İB) ile ilgili bozukluklar birçok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi DEHB'de de araştırılmaktadır. Yönetici işlevlerdeki bozuklukların bir bölümü işlem belleği ile ilişkilendirilmekte ve DEHB'de önemli rolü olduğu düşünülmektedir (Barkley 1997, Castellanos 1997). Araştırmalarda İB görevlerinde, DEHB'lilerin normallerden daha düşük başarı sergilediği saptanmıştır. Fakat aynı görevlerde KGB ve DB gruplarının başarısı da normal gruptan düşük bulunmuştur (Sergeant ve ark. 2002). İB ile ilgili olarak normal grupla DEHB'li-ler arasında bulunan farkın IQ dikkate alındığında ortadan kalktığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Kuntsi ve ark. 2001). Çocukluk çağı şizofrenisi ve DEHB'de sözel ve görsel uzaysal becerilerle İB'nin değerlendirildiği bir çalışmada her iki hasta grubu normallerden daha düşük başarı göstermiştir. Bu çalışmada iki hasta grubu arasında kullanılan testler açısından fark saptanmaması, İB'deki bozukluğun hastalıklara özgü olmadığı biçiminde yorumlanmıştır (Karatekin ve Asarnow 1998).

DEHB'li çocuklarda nöropsikolojik değerlendirmelerde genellikle standardizasyonu yapılmamış, norm değerleri küçük örneklemelerden edinilmiş testlerin kullanıldığı ve bu şekilde yapılmış değerlendirmelerin geçerliliğinin kuşku ile karşılanması gerektiği bildirilmektedir (Barkley ve ark. 1992, Mercugliano 1999). Ülkemizde geniş bir örneklemde normatif değerleri ve güvenilirlikleri belirlenmiş nöropsikolojik testlerle (Stroop Testi TBAG Formu, İşaretleme Testi Türk Formu, Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu), 6-11 yaş grubu 105 DEHB'li çocuk kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve her üç testte DEHB grubunun kontrol grubundan anlamlı olarak düşük başarı gösterdiği saptanmıştır (Kılıç 2002). Bu çalışmada kullanılan nöropsikolojik testlerin ölçtüğü bilinen bilişsel sü-

reçler, frontal lob işlevleriyle ilişkili dikkat ve kısa süreli bellek; OFK - ön singulat girus işlevleriyle ilişkili dikkat, tepki ketleme; paryetal lob işlevleriyle ilişkili dikkat, görsel-uzaysal tarama süreçleri olarak belirlenmiştir. Bu beyin bölgelerinin diğer kortikal ve subkortikal bölgeler ve beyincikle olan dinamik bağlantıları düşünülerek DEHB'deki bilişsel eksikliğin yaygın ve karmaşık bir nöroanatomik ağla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

DEHB alt gruplarından bileşik tipte, bozukluk semptomları ve ek psikopatoloji daha fazla olmasına karşın nöropsikolojik işlevler açısından alt gruplar arasında fark bulmayan çalışmalar bulunmaktadır (Faraone ve ark. 1998, Kılıç 2002).

### **DURUM DÜZENLEME KURAMI (State-Regulation Theory) ve DEHB**

DEHB'li çocuklarda ketleme bozukluğunun, gerek deneysel çalışmalarda gerekse doğal ortamlarında dış uyaran ve destekten olumlu yönde etkilenmesi, temel bozukluğun sabit olmaktan çok durumsal olabileceğini düşündürmektedir. DEHB'de yapısal bilgi işleme süreçlerinden farklı olarak, dikkat denetiminde uyarılmışlık (arousal), aktivasyon ve çabayı (effort) esas alan enerjik mekanizmaların açıklayıcı olabileceği ileri sürülmüştür (van der Meere ve ark. 1999, Kuntsi ve ark 2001, Börger ve van der Meere 2000). Bilgi işleme sürecine doğrudan katılmayan ama onu gereksinimlere göre ayarlayan süreçleri tanımlayan bu modele göre DEHB'de bilgi işlemenin çıktı evresiyle ilgili bozukluk enerjik mekanizmalarla ilişkilidir; temel bilgi işleme kapasitesine karşılık gelen "makine" sağlam fakat durum etkenlerine bağlı bilişsel yeteneğin kullanımında sorun vardır.

DEHB olan çocuklarla yap-yapma (Go/No-Go) görevinin yavaş ve hızlı sunum hızında uygulandığı bir çalışmada kalbe ilişkin tepkiler değerlendirilmiş ve sonuçta DEHB'de enerjik kuramı destekler tarzda durumsal düzenlemenin bozuk olduğu saptanmıştır (Börger ve van der Meere 2000).

#### **Bilişsel-Enerjik DEHB Modeli**

Sergeant (2000), DEHB'yi "bilişsel-enerjik" modelle (Cognitive-Energetic Theory/CET) ele almaktadır. Bozukluğun "dürtüsellik" bileşeninin temel araştırma konusu olduğunu ve davranışsal ketleme ile ilişkili, tepkilerin ertelenmesindeki yetersizliğin DEHB'yi ortaya çıkardığını ileri sürmektedir. Bilgi işleme sürecinde yapısal ve enerjik (durum) etkenleri birlikte ele alan bu modelde bi-

rinci düzeyde, dikkatle ilişkili yapısal bilgi işleme süreçleri (kodlama, arama, karar verme ve motor örgütlenme), ikinci düzeyde, üç enerjik yapı yer almaktadır. Bu üç kaynak şöyle tanımlanmaktadır. Çaba organizmanın durumu, görevi gerçekleştirmek için yeterli olmadığında gerekmektedir. Bilişsel yük gibi değişkenler çabayı etkilemektedir. Papez halkası (hipokampus-hipotalamus-singulat girus-hipokampus) ve ön talamik çekirdeğin bu tip bir dengeleyici denetimden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Uyarılmışlık, uyarının işlenmesindeki kısa süreli (fazik) yanıtları tanımlamaktadır. Beyin sapı ve hipotalamus uyarılmışlıktan sorumlu bölgelerdir ve bu mekanizmada birincil olarak noradrenalin ve serotonin rol oynamaktadır. Aktivasyon, fizyolojik etkinliğin uzun süreli (tonik) değişikliklerini gerektiren, bazal ganglionlar ve striatum ile ilişkili mekanizmalardır. Bu sistemde dopamin ve asetilkolinin etkin olduğu bildirilmektedir. CET'in üçüncü düzeyi, planlama, izleme, hataların saptanması ve düzeltilmesi gibi yönetici mekanizmaları içermektedir.

CET'e göre DEHB'de, ketleme mekanizmalarının etkin kılınmasında yetersizlik bulunmaktadır. Sergeant, (2000) DEHB'yi sadece ketleme bozukluğu ve prefrontal yapılarla açıklayan (Barkley 1997) yaklaşımların, konunun enerjik yönü ve ön olduğu kadar paryetal ve subkortikal bileşenleri olan arka dikkat ağlarını yoksaydığını ileri sürmektedir. Uyarıcı olmayan ilaçlardan modafinil'in DEHB belirtilerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar bu yönden önemlidir (Rugino ve Copley 2001). Modafinil'in uyanıklıkla ilgili dikkat bileşenleri üzerine olan etkisinin geleneksel uyarıcı ilaçlar gibi monoaminlerle değil de hipotalamustaki tuberomamiller çekirdek histaminergic nöronları (hipokretin nöronları) aracılığıyla gerçekleştiği ileri sürülmektedir (Swanson 2003). CET'de belirtilen enerjik yapılardan çaba ve uyarılmışlıkta hipotalamusun vurgulanması, dikkat bileşenlerinin çok boyutlu ve karşılıklı etkileşim içindeki doğasını ortaya koymaktadır.

### **ERTELEMeye KATLANAMAMA DURUMU (Delay Aversion) ve DEHB**

Sonuga-Barke ve arkadaşları (1992) DEHB'de yönetici işlev veya tepki ketleme bozukluğunun güdülenimle bağlantısı olduğunu bildirmiştir. Yapıtları deneysel çalışma ile DEHB olan çocukların beklemekten hoşlanmama/ertelemeye katlanamama olarak tanımlanan eğilimleri nedeniyle sayıca

daha fazla veya daha büyük ödülleri kazanmak yerine, daha erken ulaşılan fakat daha küçük ödülleri aldığını göstermiştir. DEHB’li çocuklarda bilişsel “eksiklik” olarak düşünülen psikopatolojinin güdülenimle bağlantılı doğasına ağırlık veren bu açıklamanın hem dikkatsizlik hem de aşırı hareketlilik belirtilerini açıklayabileceği ileri sürülmüştür. Bu araştırmacılara göre hiperaktif çocuklar erteleme-nin kaçınılmaz olduğu durumlardaki öznel yaşantılarını çevresel konulara odaklanarak ya da uyarı düzeyini artırmak amacıyla çevrede dolaşarak/kı-pırdanarak azaltma eğiliminde olabilirler. Solanto ve arkadaşları (2001) ‘dur’ görevi ve ‘delay aversion’ görevlerinin ekolojik geçerliliğini araştırdıkları bir çalışmada ‘delay aversion’ görevlerinin geçerliliğinin daha yüksek olduğunu bulmuştur.

### **Bilişsel-Davranışçı DEHB Modeli**

Yazın incelendiğinde, Sergeant’ın (2000) bilişsel ve enerjik kuramları birleştiren açıklamalarına benzer biçimde, Sonuga-Barke’nin de (2002) bilişsel ve davranışçı açıklamaları birleştiren DEHB modellerini öne sürdüğü görülmektedir.

DEHB’de öne sürülen temel kuramları ikili yolak modeli ile birleştiren Sonuga-Barke (2002), bileşik tip DEHB’de birbirinden bağımsız olarak ertelemeye katlanamama ve ketleme denetimi bozukluğunun olabileceğini ileri sürmektedir. Bu modele göre bozukluğun iki farklı alt tipi vardır. Birincisinde, kortikal denetim merkezleriyle (örn. PFK) bağlantısı olan mezokortikal dopamin sistemiyle ilişkili ketleme bozukluğu bulunmaktadır. Diğerinde ise, ödül döngüleriyle (örn. nuc. accumbens) ilgili mezolimbik dopamin sistemiyle ilişkilendirilen güdülenimle bağlantılı bir tarz egemendir. Bu iki yolağın, belirti düzeyleri, biliş ve güdülenme profilleriyle genetik ve genetik olmayan kökenleri yönünden ayrışma gösterdiği bildirilmektedir. Edinilmiş bilişsel özellikleri kapsayan ikinci yolakta, kültürel değerlerin de etkili olduğu belirtilmektedir.

### **DEHB’DE HAYVAN MODELLERİYLE YAPILAN ARAŞTIRMALAR**

Yüksek sistolik kan basıncına sahip deney hayvanları spontan hipertansif sıçanlar (SHS) en çok çalışılan hayvan modelidir (Paule ve ark. 2000, Russell 2002, Berger ve Sagvolden 1998). Açık alan testlerinde kan basıncı normal olan sıçanlara oranla SHS’lerin daha hareketli olduğu saptanmıştır. Hareketsiz kalma süreleri 8 saniyeden 8-10

saniyeye çıkarıldığında, hedef süre boyunca hareketsiz kalamamalarının DEHB’li çocuklarda gözlenen kıpır kıpırlıkla benzeştiği düşünülmektedir. SHS’lerin erken pekiştireçlere geç pekiştireçlerden daha duyarlı olduğu gözlemi de, DEHB’li çocukların küçük fakat yakın ödülleri, daha büyük fakat geciktirilmiş ödüllere yeğ tutmalarına denk olduğu düşünülmüştür. SHS’lerin ardışık yinelemeleri gerektiren görevlerden çok değişkenlik gerektiren görevlerde daha başarılı oldukları gözleminin de DEHB’li çocuklarda tanımlanan bulgulara benzediği ileri sürülmektedir (Paule ve ark. 2000).

Hayvan deneyleri, beyincik hasarının olduğu döneme göre yapısal ve işlevsel sonuçların farklı olduğunu ortaya koymuştur. Erken yenidoğan dönemi zedelenmeleri çok ağır nöropatoloji ile sonuçlanırken, geç dönemde daha hafif sorunların ortaya çıktığı belirtilmektedir. Geç dönem hasarında, beyincik foliyasyonu ve purkinje hücrelerinin dağılımı normal olarak kalırken, granüler hücre toplulukları belirgin olarak azalmakta ve davranışsal olarak hiperaktivite ile sonuçlanmaktadır. Bu bağlamda kimyasal maddelerle ve radyasyonla beyinciklerinde hasar oluşturulmuş sıçanların da DEHB için uygun bir hayvan modeli olabileceği söylenmektedir (Paule ve ark. 2000). DEHB’de saptanan cinsiyetler arasındaki yaygınlık ve davranış farklarını aydınlatılabilmek için hayvan modelleri araştırmalarda kullanılmaktadır. Deneyisel çalışmalarda, dişi SHS’lerde dikkatle ilişkili ayırt etmeyi öğrenme sorunlarının, erkek SHS’lerde ise hiperaktif ve dürtüsel davranış örüntüsünün olduğu saptanmıştır (Berger ve Sagvolden 1998). Hayvan modellerinde cinsiyetler arasında erken gelişimsel dönemde striyatal dopamin reseptör yoğunluğu ve lateralizasyonunda saptanan farkların, DEHB’nin erkeklerde daha sık görülmesini açıklayabileceği ileri sürülmektedir (Andersen ve Teicher 2000).

### **TARTIŞMA ve SONUÇ**

Çocukluk çağıının en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından biri olan DEHB’nin nedeni tam olarak bilinmemekte ve tanı fenomenolojik temele dayanmaktadır. Bugün hiçbir psikometrik ya da organik değerlendirme bulgusu tanı koydurucu olarak kabul edilmemektedir (APA 1994). Buna karşın giderek artan bir biçimde nörobiyolojik çalışmalar yapılmakta ve DEHB’nin organik temelleri konusunda yoğun bir bilgi birikimi oluşmaktadır.

Nöropsikolojik testler beyin davranış ilişkisi hakkında hipotezler geliştirmede önemli rolleri

olan nesnel ölçütlerdir. Nöropsikolojik çalışmalarla DEHB’de bilgi işleme süreçlerine ilişkin bozukluklar güvenilir ve etkin bir biçimde saptanabilmektedir. DEHB’de nöropsikolojik işlev bozukluğu tanımları araştırmaların temelindeki kuramsal eğilimleri yansıtmaktadır. Aynı ampirik bulguları farklı kuramsal bakış açılarıyla açıklayan, zaman zaman tutarsız sonuçlar bildirilmektedir. Bu uyumsuzluklara rağmen ortaya çıkan eksiklik örüntüsünün, frontal lob hasarlı erişkinlerin sergilediği tablo ile benzerliği dikkati çekicidir.

Frontal korteks tümüyle, eylemlerin yönetimi ve temsiline adanmıştır. Bir bütün olarak frontal korteksin, sözcüğün en geniş anlamıyla “motor korteks” olarak düşünülebileceği bildirilmiştir. Organizmanın çevreye uyumu ve eylemlerin eşgüdümü temel işlevleri arasındadır. Organların hareketi ve emosyonel davranışlar bile başlıca OFK ve medial frontal korteks bölgeleri tarafından düzenlenmektedir. Merkezi yönetici olarak da adlandırılan DLPFK, motor dizge ve algı-eylem döngüsünün en üstünde yer almaktadır. Özellikle yenilik ve karmaşıklığın olduğu durumlarda algılarla eylemleri bütünleştirmektedir (Fuster 2000).

Rubia (2002), dinamik-plastik yapısıyla beyin davranış ilişkisinin anlaşılmasında, işlevsel görünümlerin nöropsikolojik görevlerle birlikte kulla-

nımının nedensellik köprüsünü kurmada en etkin yöntem olduğunu belirtmektedir. DEHB’nin dürtüsellik bileşenini önemli bir konumda ele almakla birlikte, dürtüsellüğün tüm dışavurum bozukluklarında olabildiğini, DEHB’ye özgü olmadığını da bildirmektedir. Davranış, yaşantı ve işlevin beyin yapılarını belirleme ve değiştirebilme özelliğinden yola çıkarak şizofreni, depresyon, DEHB gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda saptanan hipofrontalite fenomeninin durumsal bir özellik değil kalıcı bir özellik olduğunu ileri sürmektedir.

Nöropsikolojik değerlendirme sonuçları da, en azından bazı DEHB olguları için frontal korteks veya onunla bağlantılı beyin bölgelerindeki işlev bozukluğunu destekler biçimdedir (Swanson ve ark. 1998b, Faraone ve Biederman 1999). Özetle DEHB gibi çok boyutlu heterojen bir klinik tabloda bilgi işlemenin birçok aşamasında bozukluklar saptanmakta bu da beyinde dağılmış işlev ağlarının dinamik bir etkileşimi ile açıklanabilmektedir.

Bundan sonra yapılacak çalışmalar nöropsikolojik, genetik ve nörogörüntüleme çalışmalarının multidisipliner bir anlayışla birlikte yürütülmesini gerektirmektedir. Böylece bozukluğun bilişsel ve davranışsal bileşenleri daha net olarak saptanabilecektir.

## KAYNAKLAR

Aman MG, Turbott SH (1986) Incidental learning, distraction, and sustained attention in hyperactive and control subjects. *J Abnorm Child Psychol*, 14: 441-455.

Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, dördüncü baskı (DSM-IV) (Çev. ed.: E. Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.

Andersen SL, Teicher MH (2000) Sex differences in dopamine receptors and their relevance to ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*, 24: 137-141.

Baddeley A (1990) Human memory: Theory and Practice. London, Erlbaum Ass.

Barkley RA, Grodzinsky G, DuPaul G (1992) Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and research report. *J Abnorm Child Psychol*, 20: 163-188.

Barkley RA (1997) Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121: 65-94.

Bayliss DM, Roodenrys S (2000) Executive processing and attention deficit hyperactivity disorder: an application of supervisory attentional system. *Dev Neuropsychol*, 17:161-180.

Benson DF, Miller BL (1997) Frontal lobes: clinical and anatomic aspects. *Behavioral Neurology and Neuropsychology*, TE Feinberg, MJ Farah (Ed), McGraw Hill Com, s. 401-408.

Berger DF, Sagvolden T (1998) Sex differences in operant discrimination behaviour in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*, 94: 73-82.

Berger A, Posner MI (2000) Pathologies of brain attentional network. *Neurosci Biobehav Rev*, 24: 3-5.

Biederman J (1998) Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life span perspective. *J Clin Psychiatry*, 59 (supp 7): 4-16.

Börger N, van der Meere J (2000) Motor control and state regulation in children with ADHD: a cardiac response study. *Biol Psychol*, 2: 247-267.

Brodeur DA, Pond M (2001) The development of selective attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*, 29: 229-239.

Carter CS, Krenner P, Chaderjian M ve ark. (1995) Abnormal processing of irrelevant information in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*, 56:59-70.

Casey BJ, Thomas KM, Welsh TF ve ark. (2000) Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging. *PNAS*, 97:8728-8733.

Castellanos FX (1997) Toward a pathophysiology of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Clin Pediatr*, July: 381-393.

Castellanos FX, Marvasti FF, Ducharme JL ve ark. (2000) Executive function oculomotor tasks in girls with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39: 644-650.

Corkum PV, Siegel LS (1993) Is the continuous performance task a valuable research tool for use with children with attention-deficit-hyperactivity disorder? *J Child Psychol Psychiatry*, 14:1217-1239.

Coull JT (1998) Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol*, 55: 343-361.

Coull JT, Frackowiak RSJ, Frith CD (1998) Monitoring for target objects: activation of right frontal and parietal cortices with increasing time on task. *Neuropsychologia*, 36:1325-1334.

Ellis HC, Hunt RR (1993) *Fundamentals of Cognitive Psychology* Oxford: Brown and Benchmark, s. 42-45.

Ercan ES, Turgay A (1999) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda beyin görüntüleme çalışmaları. *Türk Psikiyatri Derg*, 10: 134-142.

Erdoğan E (1999) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Görsel ve Dokunsal Algı Düzeyleri. H. Ü. Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Erman Ö (1997) Öğrenme Bozukluğu ve Dikkat Eksikliği Aşırı Hareketlilik Bozukluğu Olgularının Nöropsikolojik ve Nörofizyolojik Yöntem İle İncelenmesi. A. Ü. Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara.

Eslinger PJ (1996) Conceptualizing, describing and measuring components of executive function: A summary. *Attention, Memory and Executive Function*, GR Lyon, NA Krasnegor (Ed), Baltimore. Paul H Brooks Publishing Co, s. 367-397.

Fan J, Wu Y, Fossella JA ve ark. (2001) Assessing the heritability of attentional network. *BMC Neurosci*, 2: 14.

Faraone SV, Biederman J (1999) The neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder: Neurobiology of Mental Illness. Birinci baskı. DS Charney, EJ Nestler, BS Bunney (Ed), Oxford University Press, s: 788-801.

Faraone SV, Biederman J, Weber W ve ark. (1998) Psychiatric, Neuropsychological and Psychosocial Features of DSM-IV Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Result From a Clinically Referred Sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37: 185-193.

Fossella J, Sommer T, Fan J ve ark. (2002) Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neurosci*, 3: 14.

Funahashi S (2001) Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res*, 39: 147-165.

Fuster JM (2000) Memory networks in the prefrontal cortex. *Prog Brain Res Vol 122*, EA Mayer, CB Saper (Ed), Elsevier Science BV, s. 309-316.

Goldman-Rakic PS (1987) Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Dev*, 58: 601-622.

Güneş E (2002) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Kişilerde Dikkatin Uzaysal Asimetrisinin İncelenmesi. A. Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara.

Inoue K, Nadaoka T, Oiji A ve ark. (1998) Clinical evaluation of attention-deficit hyperactivity disorder by objective quantitative measures. *Child Psychiatry Hum Dev*, 28: 179-188.

Karatekin C, Asarnow RF (1998) Working memory in childhood-onset schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*, 80: 165-176.

Kılıç BG (2002) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Mini Dikkat Test Bataryası İle Ölçülen Bilgi İşleme Süreçleri. G.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara.

Kora ME (1998) Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğunun Nöropsikolojik Değerlendirilmesi. İ. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Kuntsi J, Stevenson J (2000) Hyperactivity in children: a focus on genetic research and psychological theories. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 3: 1-23.

Kuntsi J, Oosterlaan J, Stevenson J (2001) Psychological mechanisms in hyperactivity: response inhibition deficit, working memory impairment, delay aversion, or something else? *J Child Psychol Psychiatry*, 42: 199-210.

Landau YE, Gross-Tsur V, Auerbach JG ve ark. (1999) Attention-deficit hyperactivity disorder and developmental right-hemisphere syndrome: congruence and incongruence of cognitive and behavioral aspects of attention. *J Child Neurol*, 14: 299-303.

Levy F, Hobbes G (1997) Discrimination of attention deficit hyperactivity disorder by the continuous performance test. *J Pediatr Child Health*, 33: 384-387.

Lezak MD (1995) *Neuropsychological Assessment*. Üçüncü baskı. New York, Oxford Univ. Pr, s. 42-44.

Matier K, Wolf LE, Halperin JM (1994) The psychometric properties and clinical utility of a cancellation test in children. *Dev Neuropsychol*, 10: 165-167.

Mercugliano M (1999) What is attention-deficit/hyperactivity disorder? *Pediatr Clin North Am*, 46 : 831-841.

Mesulam MM (1988) *Neural Substrates of Behavior: The Effects of Brain Lesions upon Mental State*. The New Harvard Guide to Psychiatry. AM Nicholi (Ed), Harvard University Press, s. 91-128.

Mesulam MM. (1990) Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol*, 28: 597-613.

Mirsky AF (1996) *A Theory of Attention: A Neuropsychological Perspective*. Attention, Memory and Executive Function. GR Lyon, NA Krasnegor (Ed), Baltimore. Paul H. Brookes Publishing Co, s. 71-95.

Mirsky AF, Pascualvaca DM, Duncan CC ve ark. (1999) A model of attention and its relation to ADHD. *MRDD Res Rev*, 5: 169-176.

O'Dougherty MO, Nuechterlien KH, Drew B (1984) Hyperactive and hypoxic children: signal detection, sustained attention and behaviour. *J Abnorm Psychol*, 93: 178-191.

Oades RD (2000) Differential measures of 'sustained attention' in children with attention-deficit /hyperactivity or tic disorder: relations to monoamine metabolism. *Psychiatry Res*, 93:165-178.

Öktem F, Sonuvar B (1993) Dikkat eksikliği tanısı alan çocukların özellikleri. *Türk Psikiyatri Derg*, 4: 267-272.

Paule MG, Rowland AS, Ferguson SA ve ark. (2000) Attention deficit/hyperactivity disorder: characteristics, interventions, and models. *Neurotoxicol and Teratol*, 22: 631-651.

Pennington BF, Ozonoff S (1996) Executive functions developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*, 37: 51-87.

Petrides M (1994) Frontal lobes and behaviour. *Curr Opin Neurobiol*, 4: 207-211.

Pineda D, Ardila A, Rosselli M (1998) Executive dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neurosci*, 96: 177-196.

Posner MI, Petersen SE (1990) The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*, 13: 25-42.

Posner MI, Raichle ME (1997) *Networks of attention: Images of Minds*. MI Posner, ME Raichle (Ed), New York. Scientific American Library, s. 153-179.

Rubia K, Overmeyer S, Taylor E (2000) Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neurosci Biobehav Rev*, 24: 13-19.

Rubia K (2002) The dynamic approach to neurodevelopmental psychiatric disorders: use of fMRI combined with neuropsychology to elucidate the dynamics of psychiatric disorders, exemplified in ADHD and schizophrenia. *Behav Brain Res*, 130: 47-56.

- Rucklidge JJ, Tannock R (2002) Neuropsychological profiles of adolescent with ADHD: effects of reading difficulties and gender. *J Child Psychol Psychiatry All Discip*, 43: 988-1003.
- Rugino TA, Copley TC (2001) Effects of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40: 230-235.
- Russell (2002) Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder-the spontaneously hypertensive rat. *Behav Brain Res*, 130: 191-196.
- Schacar R, Logan G, Wachsmuth R ve ark. (1988) Attaining and maintaining preparation: a comparison of attention in hyperactive, normal, and disturbed control children. *J Abnorm Child Psychol*, 16: 361-378.
- Schachar R, Mota VL, Logan GD ve ark. (2000) Confirmation of an inhibitory control deficit in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*, 28:227-235.
- Scheres A, Oosterlaan J, Sergeant JA (2001) Response execution and inhibition in children with AD/HD and other disruptive disorders: the role of behavioral activation. *J Child Psychol Psychiatry*, 42: 347-357.
- Seidel WT, Joschko M (1990) Evidence of difficulties in sustained attention in children with ADHD. *J Abnorm Child Psychol*, 18: 217-229.
- Seidman LJ, Biederman J, Faraone SV ve ark. (1997) A pilot study of neuropsychological function in girls with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36: 366-373.
- Sergeant JA, Geurts H, Oosterlaan J (2002) How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res*, 130: 3-28.
- Sergeant JA (2000) The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rew*, 24: 7-12.
- Shallice T (1982) Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society London*, B298: 199-209.
- Slaats-Willems D, Swaab-Barneveld, De Sonnevile L ve ark.. (2003) Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42: 1242-1248.
- Smith EE, Jonides J (1999) Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283: 1657-1661.
- Solanto MV, Abikoff H, Sonuga-Barke E ve ark. (2001) The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measure of impulsivity in AD/HD: A supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *J Abnorm Child Psychol*, 29: 215-228.
- Sonuga-Barke EJS, Taylor E, Sembi S ve ark. (1992) Hyperactivity and delay aversion-I. The effect of delay on choice. *J Child Psychol Psychiatry*, 33: 387-398.
- Sonuga-Barke EJS (2002) Psychological heterogeneity in AD/HD-a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res*, 130: 29-36.
- Soykan AA (1991) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocukların Ruhsal ve Organik Yönden Araştırılması. *A. Ü. Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi*, Ankara.
- Stefanatos GA, Wasserstein J (2001) Attention deficit/hyperactivity disorder as a right hemisphere syndrome. *ANAS*, 931: 172-195.
- Strandburg RJ, Marsh JT, Brown WS ve ark. (1996) Continuous-processing-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Soc Biol Psychiatry*, 40: 964-980.
- Swaab-Barneveld H, Sonnevile L, Cohen-Kettenis P ve ark. (2000) Visual sustained attention in child psychiatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39: 651-659.
- Swanson JM, Posner MI, Potkin S ve ark. (1991) Activating tasks for the study of visual-spatial attention in ADHD children: a cognitive anatomic approach. *J Child Neurol*, (suppl 6): 117-125.
- Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E ve ark. (1998a) Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet*, 351: 429-433.
- Swanson JM, Castellanos FX, Murias M ve ark. (1998b) Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Cur Op Neurobiol*, 8: 263-271.
- Swanson JM (2003) Role of executive function in ADHD. *J Clin Psychiatry*, 64 (suppl 14): 35-39.
- Türkay T, Dündaröz R, Söhmen T (2001) Çocuk ve ergenlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun alt tipleri ile sürekli performans testi değişkenleri arasındaki ilişki. *Gülhane Tıp Dergisi*, 43: 186-189.
- van der Meere J, Sergeant J (1988) Controlled processing and vigilance in hyperactivity: time will tell. *J Abnorm Child Psychol*, 16: 641-655.
- van der Meere J, Shalevs RS, Burger N ve ark. (1995) Sustained attention, activation, and MPH in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*, 36: 697-703.
- van der Meere J, Stemerink N (1995) Effect of presentation rate of stimuli on response inhibition in ADHD children with and without tics. *Percept Mot Skills*, 81: 259-262.
- van der Meere J, Gunning B, Stemerink N (1999) The effect of methylphenidate and clonidine on response inhibition and state regulation in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*, 40: 291-298.
- Voeller KK, Heilman KM (1988) Attention deficit disorder in children: a neglect syndrome? *Neurology*, 38: 806-808.
- Weintraub S, Mesulam M (1987) Right cerebral dominance in spatial attention. *Arch Neurology*, 44: 621-625.
- Weiss G (1996) Attention deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*, 2. baskı, M Lewis (Ed), Baltimore. Williams and Wilkins, s. 544-563.
- Wodushek TR, Neumann CS (2003) Inhibitory capacity in adults with symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Clin Neuropsychol*, 18: 317-330.
- Yazgan MY, Yücelen AG, Zaimoğlu S ve ark. (1998) Metilfenidat'ın etkilerinin özgül nöropsikolojik testler ve davranış ölçeklerindeki yansımaları. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 35:126-130.