

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Nörogörüntüleme Yöntemleri

Esra Güney¹, Selahattin Şenol², Şahnur Şener²

¹Dr., ²Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı Ankara

ÖZET

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (ADHD) temel olarak dikkatsizlik, hareketlilik ve dürtüsellik belirtileriyle seyreden çocukluk çağıının en yaygın nöropsikiyatrik bozukluklarından biridir. Etiyolojide biyolojik ve psikososyal faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Bozukluğun altında yatan özgül faktörleri belirlemeye yönelik pek çok çalışma yapılmış olmasına karşın özgül nedenleri henüz kesin olarak bilinmemektedir. Nörogörüntüleme tekniklerinde son dönemde gözlenen ilerlemeler ADHD gibi nörogelişimsel bozuklukların etiyojisinin belirlemeye yönelik yapılan çalışma sayısında artışa neden olmuştur. Yapısal görüntüleme çalışmalarının bir çoğunda tüm beyin hacminde azalma yanında, prefrontal korteks, özellikle kaudat nükleus ve globus pallidus olmak üzere bazal gangliyonlar ve serebellum hacminde azalma ve arka beyin bölgelerinin hacminde artış saptanmıştır. Bölgesel serebral kan akımı ve glukoz metabolizması hakkında bilgi sağlayan fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında dinlenme sırasında prefrontal ve serebellar bölgelerde bölgesel serebral kan akımı ve glukoz metabolizmasının azaldığı, pariyeto-oksipital kortekste ise bölgesel serebral kan akımı ve glukoz metabolizmasının arttığı fakat psikostimülan tedavi sonrasında bu bulguların normal düzeylere gerilediği saptanmıştır. Benzer şekilde nöropsikolojik testler sırasında prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve striatum aktivasyonunda farklılıklar saptanmıştır. Nörogörüntüleme yöntemleri henüz tanı aracı veya tedaviye yanıtı belirleyici olarak kullanılmıyor olmalarına karşın bozukluğun etiopatogenezi anlama çabamızda önemli bir rol oynamaktadır. Bu yazıda ADHD ile ilişkili yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin araştırıldığı nörogörüntüleme çalışmalarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, nörogörüntüleme, fMRG, SPECT, PET.

(*Klinik Psikiyatri* 2008; 11:84-94)

SUMMARY

Neuroimaging Methods in Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is the most common neuropsychiatric disorder characterized with mainly inattention, hyperactivity and impulsivity in childhood. Recent data suggests that biological and psychosocial factors act together in the etiology of ADHD. Despite the studies investigating etiological factors, specific reasons have not been identified yet. Advances in brain imaging techniques, together with increasing number of the etiological studies about neurodevelopmental disorders like ADHD, provided comparison of the findings with genetic studies, response to therapy and neuropsychological test results. Decrease of entire brain volume, and prefrontal cortex, basal ganglia, especially caudate nucleus and globus pallidus, cerebellum, and increase in volume of posterior region of brain found in most of the structural imaging studies. In the functional brain imaging studies about local cerebral blood flow and glucose metabolism, during resting decreased local blood flow and glucose metabolism was reported in the prefrontal cortex and cerebellar regions and also an increase in local blood flow and glucose metabolism was reported in parieto-occipital cortex but after phsycostimulant therapy these findings tend to return normal levels. Similar to these findings during neurophysiological tests, differences are determined in the activation of prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, and striatum. Despite brain imaging techniques are not used as a diagnostic tool or determiner of treatment response, these techniques have an important role to understand the etiopathogenesis of this disorder. In this study we aimed to analyse brain imaging studies investigating structural and functional changes related to ADHD.

Key Words: Attention deficit hyperactivity disorder, neuroimaging, fMRG, SPECT, PET.

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (Attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) erken çocukluk döneminde başlayan ve günlük yaşam işlevlerini birçok yönden olumsuz etkileyen belirtilerle seyreden yaygın nörodavranışsal bozukluklardan biridir (Goldman ve ark. 1998). Klinik olarak heterojen bir bozukluk olan ADHD'nin dikkat eksikliği bileşeni hayal kurma, dikkat dağınıklığı ve uzun süre tek bir işe odaklanmakta güçlük şeklinde ortaya çıkarken, hiperaktivite bileşeni yerinde duramama, çok konuşma ve huzursuzluk şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hiperaktivite/dürtüsellik gibi daha göze çarpan belirtiler hayatın erken dönemlerinde azalma eğiliminde iken, dikkatsizlikle ilişkili yakınmalar genellikle zaman içinde de sürebilmektedir (Biederman 1996). Bozukluğun sıklığının tüm dünya örneklemini göz önüne alındığında çocuklarda %5-10 ve yetişkinlerde %4 kadar olduğu bildirilmekte, ülkeler arasında ADHD'nin sıklığına yönelik yapılan araştırmalarda saptanan farklı sonuçlar ise kültürler arası tanınan farklılıklardan çok kullanılan yöntemle (örneklem tipi, çalışma tasarımı, bilgilerin kaynağı, yaş, tanı ölçütleri) ile ilişkilendirilmiştir (Faraone ve ark. 2003). Erkek/kız oranı topluma dayalı çalışmalarda 2:1 oranından klinik çalışmalarda saptanan 9:1 oranına kadar değişmektedir. Yaygınlık oranlarındaki bu değişikliklerin ADHD'li kızlarda dikkat eksikliği belirtilerinin daha baskın olması ve eş zamanlı davranım bozukluğu belirtilerinin daha az olması nedeniyle, bu çocukların ev ve okulda daha az soruna yol açmalarından ve böylece tedavi için uzmana getirilme oranının düşüklüğünden kaynaklandığı bildirilmektedir (Rohde ve Halpern 2004).

ADHD güçlü genetik nedenleri olan, ancak bozukluğun etiyojisini tek başına açıklayamaması nedeniyle diğer birçok faktörün de işin içine karıştığı çok etkenli bozukluktur (Faraone ve ark. 2005). ADHD'nin etiyojisini belirlemeye yönelik pekçok çalışma yapılmış olmasına karşın, bu bozukluğa yol açan kesin etkenler halen tam olarak bilinmemektedir. Fakat çevresel ve genetik faktörlerin etkileri konuya ilişkin yazın bilgisinde geniş olarak kabul edilmiştir. Genetik ve nörokimyasal faktörler, beyin yapısı ve işlevleriyle ilişkili bozukluklar,

çevresel toksinlere maruz kalma, gebelik ve doğum komplikasyonları ve psikososyal nedenler bozukluğun gelişiminde suçlanan başlıca etkenlerdir. Bozukluğun temel belirtileri dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik ile belirli olsa bile en azında fenotipik düzeyde heterojen bir bozukluktur. Bu nedenle klinik olarak heterojen olan farklı olgular olasılıkla etiyojik olarak da heterojeniteye sahiptirler (Rohde ve Halpern 2004). Gelişimsel bozukluklarda kullanımı giderek artan nörogörüntüleme teknikleri, ADHD ile ilişkili beyin bölgelerindeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri anlama çabamızda önemli yer tutmaktadır. Bu alanda yaşanan gelişmeler beyin yapı ve işlevlerinin, psikostimülan ilaç tedavilerine yanıt ve nöropsikolojik testlerle ilişkisi gibi daha ileri incelemelerin yapılabilmesine de olanak sağlamıştır. Bu yazıda ADHD'de nörogörüntüleme çalışmalarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle bu alanda yapılan araştırmalar PubMed ve Türk Tıp Dizininde taranmış ve sonuçları değerlendirilmiştir.

Yapısal Görüntüleme Çalışmaları:

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

MRG yöntemi, beyin yapılarının boyut ve şekillerini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. ADHD'de MRG yöntemiyle yapılan çalışmalarda tüm beyin hacminde azalma yanında, bölgesel farklılıklar da bildirilmiştir (Castellanos ve ark. 1996). Yapısal görüntüleme çalışmaları MRG yöntemine dayalı olarak yapılmış ve ADHD'de normal asimetrisinin ve beyin hacminin kaybını ortaya çıkarmıştır. Bu hastalarda toplam beyin hacminin özellikle sağ tarafta olmak üzere %3-5 daha küçük olduğu gösterilmiştir (Castellanos ve ark. 2002).

ADHD olan çocuklarda beynin anatomik yapısı özellikle üç bölgede farklılık göstermektedir: prefrontal korteks, bazal gangliyonlar ve serebellum. Prefrontal korteks, uygunsuz davranış, düşünce ve duyguyu baskılamak için temsili bilgiye başvurarak ve işleyen belleği kullanarak davranış ve dikkati yönetir. Bu süreçler, dikkatin düzenlenmesi, plan yapma, dürtü denetimi, zihinsel esneklik ve hareketi başlatma ve denetlemeyi içeren yürütücü işlevlerin temelidir. Prefrontal korteks, dikkati dağıtan uyaranlara yanıtı engeller ve konu dışı (ilgi-

siz) uyarınları baskılar (Arnsten 2006). Bazal gangliyonların üç ana elemanı kaudat nükleus, putamen ve globus pallidus, prefrontal korteks gibi hareketlerin denetiminde rol oynar (Castellanos ve ark. 2002). Serebellum da istemli hareketler ile karmaşık hareketlerin eşgüdümünde rol oynar. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen veriler serebellumun bilişsel süreçlerde rol oynayabileceğini göstermiştir (Kim ve ark. 2002). Birçok yapısal görüntüleme çalışmasında özellikle sağ hemisferde olmak üzere ADHD olan hastalarda prefrontal korteks boyutlarının küçüldüğü gösterilmiştir (Filipek ve ark. 1997). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ADHD olan bireylerde özellikle kaudat nükleus ve globus pallidus olmak üzere bazal gangliyon hacimlerinin azalmış olduğu, benzer şekilde ön beyin bölgelerinin ve serebellum vermisinin küçük olduğu, arka beyin bölgelerinin ise büyük olduğu gösterilmiştir. Yapısal nörogörüntüleme yöntemlerinin son zamanlarda yapılan bir meta-analizinde toplam ve sağ serebral hacim, farklı frontal bölgeler, kaudat, serebellar vermis ve korpus kallozum hacimlerinde bölgesel azalma olduğu bildirilmiştir (Valera ve ark. 2006). 5-18 yaş arası çocuklarda yapılan geniş kapsamlı bir başka çalışmada ise hasta ve kontrol grubunda, kaudat nükleus dışında, hacmi azalmış olan bu beyin yapıları için gelişimsel eğrilerin, çocukluk ve ergenlik döneminde paralel kaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular, ADHD'nin biyolojik doğasını vurgulamaktadır. Boylamasına MRG yöntemine dayalı araştırma sonuçları bu nöroanatomik anormalliklerin erken çocukluk döneminde de bulunduğunu göstermektedir (Castellanos ve ark. 2002).

Wang ve ark. (2007) tarafından son dönemde yapılan bir çalışmada ise önceki çalışmalarla tutarlı olarak, ADHD olan erkeklerde sağ prefrontal lob ve bazal gangliyon hacimlerinin azalmış olduğu bildirilmiştir. Geribildirim halka serilerinin bir parçası olarak frontal lobun, yürütücü işlevlerinden motor ve duygusal işlevlere kadar geniş bir işlev spektrumunu düzenlemek için, bazal ganglionlarla yakın olarak etkileştiği bilinmektedir. Heilman ve ark. (1986) ADHD patofizyolojisinin mezokortikal dopaminerjik sistemde bozulma ile birlikte sağ taraflı fronto-striatal işlev bozukluğundan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca görevle etkinleştirilen bilişsel denetim sırasında, ADHD'li

çocukların frontostriatal sistemlerini normal gelişime sahip çocuklar kadar kullanamadıkları gösterilmiştir (Durstun ve ark. 2003). Bu farklı uyarılma örüntüsünün, ADHD'deki zayıf bilişsel denetim ile ilişkili olan ventral frontostriatal devrenin anormal veya gecikmiş gelişimine yanıt olarak, telafi edici bir mekanizmanın sonucu olabileceği ileri sürülmüştür (Wang ve ark. 2007).

Pariyetal lob hacminin azalmış olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Wang ve ark. 2007, Castellanos ve ark. 1996). Pariyetal bölgeler uzun-sürekli (sürekli) görsel dikkat sürecine katkısı olan bölgelerdir. Pariyetal ve temporal bölgeler, kişinin dışındaki alanın temsilini sağlayan çoklu duyuşsal birleşme alanlarıdır ve hedef uyarının seçilmesi ve odaklanmanın sağlanmasında önemli rol oynarlar. ADHD'li çocuklarda sağ medial-temporal korteks hacminin de belirgin olarak azalmış olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, temporal lob gri cevher hacminin diğer gri cevher bölgelerine oranla daha anlamlı olarak azaldığının gösterildiği bir başka çalışmayla kısmen uyumaktadır (Castellanos ve ark. 1996).

Oksipital bölge, görsel işleme ile ilişkili alanlardır. ADHD'de hacim artışından sözü edilen tek bölgedir. Oksipital korteksin uyarılması dikkat üzerindeki tamamlayıcı rolünü desteklemektedir, ancak bu bölge aynı zamanda belirgin hiperaktivite gösteren çocuklarda görsel odaklanmanın sürdürülmesindeki zorluğun artışıyla ilişkili olabilir (Wang ve ark. 2007).

Fonksiyonel Görüntüleme Çalışmaları

PET ve SPECT çalışmaları:

Tek foton emisyon tomografisi (SPECT) yöntemi bölgesel serebral kan akımına ilişkin bilgi sağlar ve bölgesel serebral glukoz metabolizmasıyla ilişkili olarak beyin kan akışı haritasını sunar. Bölgesel serebral kan akımındaki bir azalma hipometabolizmayı ve dolayısıyla beyin işlevlerindeki bir hasarı yansıtır (Lask ve ark. 2005).

SPECT kullanılarak bölgesel serebral kan akımının ölçüldüğü fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, dinlenme sırasında (Sieg ve ark. 1995) veya bilişsel görevler sırasında (Amen ve Carmichael 1997) gerçekleştirilmiştir. Ancak günümüzde halen çalış-

maldaki hasta katılımcı sayısı kısıtlı (ortalama 10-20) ve heterojendir (nörolojik bozukluğu veya komorbid başka bir psikiyatrik bozukluğu olan hastalar vs).

54 ADHD olan hasta ve 18 kontrol grubunda SPECT yöntemi ile yapılan bir çalışmada dinlenme ve dikkati sürdürme egzersizi sırasında prefrontal korteks kan akımının azaldığı bildirilmiştir (Amen ve Carmichael 1997).

SPECT çalışmalarında radyoaktif izotopun bölgesel tutulumunu ölçmek için genellikle ilişkili bölgeyi temel alan yöntemler kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemin gözlemciye bağımlılığı nedeniyle güvenilirliğinin düşük olması ve tüm beyin alanı yerine beyin sınırlı bölgelerinin incelenebilmesi gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu nedenle, Kim ve ark. (2002), otomatik istatistiksel görüntü noktasına dayalı (voxel based) parametrik haritalama yöntemini kullanarak dinlenme sırasında serebral kan akımını değerlendirmişler ve kontrollerle karşılaştırıldığında ADHD'li hastalarda dikkatte yürütücü ve denetleyici işlevleri üstlenen prefrontal ve serebellar bölgelerde bölgesel serebral kan akımının azaldığını, somatosensoryal duyuların algılandığı paryeto-okspital kortekste bölgesel serebral kan akımının arttığını ve ödül sistemi ile bilişsel sistemle ilişkili limbik kortekste bölgesel serebral kan akımının azaldığını (sağ orta temporal korteks) göstermişlerdir (Kim ve ark. 2002). Başka bir SPECT çalışmasında da premotor ve pariyeto-okspital duyu alanlarında bölgesel serebral kan akımında artış olduğu gösterilmiştir (Lou ve ark. 1984). Bu bölgelerdeki serebral kan akımı artışı bu alanlarda inhibisyonun olmamasına bağlı olabilir. Bu bulgular doğrultusunda, ADHD'deki "aşırı uyarılmışlık kuramı" ile tutarlı olarak ADHD'li hastaların duyuusal algıların yeterli filtrasyonundan yoksun olduğu ileri sürülmüştür (Kim ve ark. 2002).

Langleben ve ark. (2001) tarafından yapılan bir çalışmada hastalar motor hareketliliklerinin derecesine (klinik hiperaktivite skorları doğrultusunda) göre üç gruba ayrılmışlar; yanıt inhibisyonu (uygunsuz düşünce ve davranışların engellenmesi) görevi (go or no go test) sırasında SPECT çekilmiş ve şiddetli hiperaktif grupta sol>sağ bölgesel serebral kan akımı asimetrisi (sağ prefrontal korteks kan akımında sol tarafa göre azalma) ve sol>sağ oksi-

pito-pariyetal asimetri saptanmıştır. İstirahat sırasındaki beyin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda ise hemisferler arası asimetriye yönelik anlamlı bir örüntü bulunamamıştır (Sieg ve ark. 1995). Özellikle çocuklarda dış etkenlere (ses, ışık, gözlerin açık ya da kapalı olması gibi) ve içsel nedenlere bağlı (duygudurum ve bilişsel etkinlik) tek biçimli bir çevre oluşturulması zordur. Bir göreve dikkati odaklamak radyoaktif maddenin beyne dağılımı sırasında bu yanıltıcı durumların çeşitliliğini azaltabilir. Normal çocuk ve erişkinlerdeki çalışmalarda yanıt inhibisyonu sırasında sağ>sol fonksiyonel asimetrisinin varlığından söz edilmektedir (Garavan ve ark. 1999). ADHD'deki anormal asimetri, özellikle fronto-striatal ağda sağ prefrontal bölge işlev bozukluğu, bu hastalarda görülen hiperaktivite ve dürtüsellikle ilişkilendirilmektedir (Lee ve ark. 2005).

ADHD'de temel bozukluğa yönelik bir çok açıklama yapılmıştır. Hunt ve ark. (1994) ile Jensen (2000) tarafından özetlenen model 5 kategori içermektedir: 1) bilişsel işlemede bozukluk- dopaminerjik sistemdeki bozukluktan kaynaklanan seçici dikkat bozukluğu ve hiperaktivite mevcuttur, 2) bozulmuş davranışsal inhibisyon- prefrontal korteksin aracılık ettiği davranışsal inhibisyonda bozulma bulunmaktadır, 3) lokus seruleus ve retiküler aktive edici sistemde aşırı işlev artışı ile ilişkili olarak aşırı canlılık (hareketlilik) mevcuttur, 4) limbik, prefrontal ve ilişkili kortikal yapılarda bozukluk nedeniyle yetersiz ödül sistemi bulunmaktadır (Hunt ve ark. 1994, Jensen 2000), 5) "bilişsel-enerjik modeli" (cognitive-energetic theory) olarak adlandırılan daha karmaşık bir hipotez, basit kuramları ADHD'de işlev bozukluğu olan üç sistemi içeren karmaşık kuramlarla bütünleştirmektedir. Bu kurama göre ADHD'li çocuklar üç farklı alanda anormal işleve sahiptirler: Birincisi; kodlama, merkezi işleme ve yanıt organizasyonunu içeren daha düşük düzeylerde belirlenmiş bilişsel süreçler, ikincisi; uyarılmış aktivasyon, üçüncüsü; yürütücü fonksiyonel sistem. Böyle karmaşık bir modelin birçok düzeyde ve farklı beyin devrelerini kapsayan dikkatle ilişkili süreçlerin anlaşılabilmesi için gerekli olabileceği söylenmektedir (Sergeant 2000).

Anterior singulat korteks (ACC) ilişkisiz uyarınların filtrasyonu ve hata denetimi gibi dikkatin bir

çok yönünde rol oynar. ADHD'li çocuklar sürekli aktivasyon testi, yap/yapma (go/no-go) testi, Stroop testi gibi ACC ile ilişkili işlevleri gerektiren yürütücü işlev testlerinde normal düzeylerin altında başarı gösterirler. Bu nedenle ADHD'de anormal ACC işlevinin olduğuna ilişkin dolaylı kanıtlar bulunmaktadır. Kontrollerle karşılaştırıldığında ADHD'li bireyler sürekli aktivasyon testi ve Stroop testi gibi yürütücü işlev testleri sırasında yetersiz ACC aktivasyonuna sahiptirler.

Metilfenidatın (MPH) ADHD'de nörofizyolojik etkileri heterojendir ve prefrontal korteks, duyuşal korteks, motor korteks, ACC, pariyetal korteks, striatum ve talamusu kapsar. MPH'in ADHD'de özgül olarak striatal aktivasyon bozukluğunu düzelttiği ileri sürülmektedir, ne var ki, dolaylı kanıtlar stimulanların davranışsal etkilerinin özgül olmadığını göstermektedir.

Akay ve ark. (2006) MPH'in iki aylık kullanımı sırasında bilateral frontal ve sol lateral temporal korteks dışındaki temporal alanlarda görsel olarak saptanan perfüzyon artışı bulmuşlardır. Gözlenen bu değişiklikler tedavi kesiminin ikinci ayında da kalıcı olmuştur. Ancak analizlerde bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bu bulgular MPH sonrası bilateral prefrontal, kaudat ve talamik alanlarda kan akımı artışı saptanan daha önceki bulgularla tutarlıdır (Kim ve ark. 2001). Bulgular MPH'in ADHD'nin patofizyolojisiyle ilişkilendirilen alan olan fronto-striato-talamik devre işlevlerini etkilediğini göstermektedir. (Akay ve ark. 2006).

Uzun süreli metilfenidat kullanımının serebral kan akımı üzerine etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada ise, tedavi öncesinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sağ hemisfer orbitofrontal korteks ve orta prefrontal korteksin ön tarafında bölgesel serebral kan akımında azalma saptanmıştır. Sağ prefrontal kortekste bu anormal azalma tedavi sonrası normale dönmüştür. Aynı zamanda tedavi öncesinde somatosensoryal, üst/alt pariyetal bölgeler ve oksipito-temporal bölgenin medial bölümü gibi hiperperfüzyon görülen bölgelerde de, tedaviyle kan akımı normal kontrollerin düzeylerine gerilemiştir. Sağ striatumdaki bölgesel serebral kan akımı MPH tedavisiyle azalmıştır, fakat tedavi prefrontal korteks üst bölgelerinde kan

akımı artışıyla sonuçlanmıştır. Azalmış arka serebellar korteks kan akımı tedaviyle değişmemiştir. Bilateral oksipito-temporal bölgelerde kan akımında belirgin azalma gözlenmiştir. Somato-sensoryal ve motor kortekste bazal hiperaktivite, bu yapıların çevresel ilişkisiz uyarılara yanıtı baskılamasındaki yetersizliklerine bağlı olabilir ve ADHD'de hiperaktiviteyle sonuçlanabilir. MPH, somato-sensoryal kortekste aşırı uyarılmışlık durumunu normalize ederek, hastaların gereksiz duyuşal uyarıları filtrelemelerinde ve neokortekste dopamin ve serotonin sistemi aracılığıyla yeterli dikkatin sağlanmasında yardımcı olabilir. Yine MPH'a bağlı prefrontal aktivasyon, striatal aktiviteyi inhibe edebilir. Çünkü prefrontal alandaki kortikal dopamin aktivitesi frontostriatal devre aracılığıyla striatuma inhibitör sinyaller gönderir. Bu yorumlar, ADHD'de major patolojinin prefrontal korteks işlev bozukluğu ve bunu izleyen striatal hiperaktivasyon olduğu şeklindeki görüşlerle tutarlıdır. Diğer yandan, MPH tedavisiyle somato-sensoryal korteks hiperperfüzyonunda normalizasyon olduğu gösterilmiştir. Striatal akım da basit olarak bu azalmadan etkilenmiş olabilir şeklinde de yorumlanabilir (Lee ve ark. 2005).

MPH tedavisine yanıt veren ve vermeyen hastaların değerlendirildiği bir SPECT çalışmasında ise, yanıt vermeyen grubun, yanıt verenlere göre sol ACC, sol klostrum, sağ ACC ve sağ putamende artmış kan akımına; sağ üst pariyetal lobda (pariyetal korteks dikkat, işleyen bellek, episodik bellek erişimi ve görsel farkındalıkla ilişkili olabilir) ise azalmış kan akımına sahip oldukları gözlenmiştir. Bu bulgular ADHD'de tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların, fronto-striatal devrenin bir parçası olarak bilinen ve arka dikkat sistemiyle ilişkili beyin bölgelerinde farklı kan akımı örüntülerine sahip olabileceklerini göstermektedir (Cho ve ark. 2007).

Dopamin Taşıyıcı Proteini (dopamine transporter=DAT), ADHD tedavisinde kullanılan psikostimulanların hedefi olması nedeniyle fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalarda özellikle striatal DAT yoğunluğu geniş olarak incelenmiştir. ADHD'li hastalarda yapılan bir SPECT çalışmasında, MPH'in kesilmesinin ardından serebral dopaminergic sistemde olası uzun dönem değişiklikler incelenmiş ve MPH tedavisiyle striatal sistemde DAT yoğunluğunda

azalma gözlenmiştir. MPH'in 9-20 ay kullanımı sonrası kesilmesinin ardından ise DAT aktivitesinde tedavi öncesi değerlere göre artış saptanmıştır. Bu bulgular "rebound fenomenine" veya tedavi sonrası gelişen duyarlılık artışına bağlı olabilir. Ancak MPH'in nigro-striatal dopaminerjik sistemde kalıcı hasara yol açmadığını göstermesi açısından önemlidir (Feron ve ark. 2005). MPH tedavisi ile günde 3 kez 5 mg dozlarda bile striatal DAT düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (Dresel ve ark. 2000, Krause ve ark. 2000).

Birçok SPECT çalışmasında [¹²³I] I-IPT, I-altrapone ve [^{99m}Tc] TRODAT-1 gibi farklı farmasötiklerle DAT bağlanmasında artış olduğu saptanmışken (Cheon ve ark. 2003, Dresel ve ark. 2000, Krause ve ark. 2000), I-beta-CIT-SPECT kullanılarak erişkinde yapılan başka bir çalışmada (van Dyck ve ark. 2002) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında DAT bağlanmasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir. ADHD hastalarının yaklaşık %20-30'u MPH tedavisine yanıt vermemekte veya kullanımını önleyen yan etkiler geliştirmektedir. Erişkin ADHD hastalarında MPH tedavisine klinik yanıtı öngörebilecek bir parametre olabileceği düşünülerek Tc- TRODAT-1 yöntemiyle (bu ligand striatumdaki dopamin sinir terminalleri üzerindeki pre-sinaptik DAT için yüksek afiniteye sahiptir) DAT bağlanmasının tedaviye yanıt ile ilişkisi incelenmiştir. ADHD hastalarının çoğunluğunda (17/22) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksek striatal DAT konsantrasyonu gözlenmiştir. Bu yüksek striatal DAT bağlanmasına sahip hastaların 16'sı MPH tedavisine olumlu yanıt vermiştir, ancak düşük DAT düzeylerine sahip hastaların hiçbiri tedaviye anlamlı yanıt vermemiştir. Bu nedenle tedavi almayan hastalarda DAT durumunun MPH'a yanıt açısından ön belirleyici olarak kullanılabilirliği ileri sürülmüştür (Faugere ve ark. 2006). Erişkin hastalarda yapılan benzer bir çalışmada da önceki çalışmayla tutarlı olarak yüksek striatal DAT düzeylerine sahip hastaların MPH'a daha iyi yanıt verdiği bulunmuştur. MPH doğrudan DAT'ı inhibe ederek sinaptik aralıktaki DA düzeyini artırdığı bilindiğinden bu bulgular önceki bilgilerle tutarlıdır (Krause ve ark. 2005).

DAT yoğunluğunun sigara kullanımıyla ilişkisi de incelenmiş ve sigara kullanmayan ADHD hastalarının, sigara kullanan tedavi almayan ADHD

hastalarıyla karşılaştırıldığında, sigara kullanmayanların daha yüksek DAT yoğunluğuna sahip oldukları gösterilmiştir. Nikotinin hangi yolla DAT ölçümünü değiştirdiği açık değildir, ancak bu bulgular nikotinin stimülanlara benzer bir yolla doğrudan DAT üzerine etki edebileceği ileri sürülmektedir. 5 saat için nikotin bandı yapıştırmak, (günde 10-20 sigaraya eş değer), MPH ile 3 ay sonra görülene benzer etkilere sahiptir. Bu bulgu nikotin kullanımını sonrası DAT azalmasının, nikotinle uzun süre karşılaşma ile ilişkili bir nörokimyasal uyum işareti olmadığı şeklindeki görüşleri desteklemektedir (Krause ve ark. 2003).

ADHD'de daha az sayıda pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışması yapılmıştır. PET yönteminde enjekte ya da inhale radyofarmasötikler kullanılır. Radyoaktif izotoplar çözüştükçe PET kamerası tarafından saptanan pozitron yayarlar. Bazı PET yöntemi kan akımı bağımlıyken, bazıları serebral metabolizma hızını ölçer (Bush ve ark. 2005).

Striatumda DAT bağlanmasının geniş bir örneklem grubunda araştırıldığı bir PET çalışmasında, ADHD'li erişkin hastalarda sağ kaudatta DAT bağlanmasında artış saptanmıştır. Bu sonuçlar kaudatı karmaşık bilişsel işlevlerin düzenlenmesiyle ilişkilendiren verilerle tutarlıdır. Putamen ise daha çok motor işlevlerle ilişkili olarak düşünülmektedir (Spencer ve ark. 2007). ADHD'de IQ, sözel anlama ve algılama hızı ile kaudatta DAT bağlanması arasında saptanan anlamlı ilişki de bu bulguları desteklemektedir.

PET yöntemiyle işleyen bellekle ilişkili nöronal aktivasyon alanları da incelenmiş ve ADHD olmayan bireylerde görevle ilişkili bölgesel serebral kan akımı değişikliklerinin frontal ve temporal bölgelerde daha fazla olduğu, fakat ADHD'li bireylerde bölgesel serebral kan akımı değişikliklerinin daha yaygın olduğu ve birincil olarak oksipital bölgede yoğunlaştığı gösterilmiştir. ADHD hastalarında görevle ilişkili frontal aktivasyon eksikliği, erişim mekanizmalarının yeteneğinde azalma olduğunu göstermektedir. Ekstrastriatal aktivasyon ek görevlerin gerçekleştirilmesinde görsel tasvirlerin birincil olarak kullanıldığını göstermektedir, ADHD'li hastalarda görüntüleme sonrası yapılan görüşmeler ek görevler sırasında görsel stratejileri kullandıklarını doğrulamıştır (Schweitzer ve ark. 2000).

MPH etkinliğini değerlendirmeye yönelik bir PET çalışmasında, MPH'ın alınından 60-90 dk. sonra beyinde pik konsantrasyonlara ulaştığı ve MPH'ın terapötik dozlarının DAT'ın %50'den fazlasını bloke ettiği gösterilmiştir. MPH ile bazal gangliyonlarda hücre-dışı DA'nin anlamlı olarak arttığı ve bunun DA salınım oranı ile düzenlenen bir etki olduğu ve yaş durumundan etkilendiği (yaşlı hastalarda daha az etki gösterilmiş) gözlenmiştir (Volkaw ve ark. 2002). Son zamanlarda stimulanların etkisinin tam olarak belirgin hale gelmesinin 4 haftaya kadar uzayabileceği gösterilmiştir (Bush ve ark. 2005).

Psikostimulanların etkilerini değerlendirmek için striatal D2 reseptör (D2R) yoğunluğunun incelendiği iki fonksiyonel görüntüleme çalışmasında, MPH'ın tek doz uygulama sonrası (Rosa Neto ve ark. 2002) ve tedaviden 3 ay sonra (Ilgin ve ark. 2001), striatal D2R yoğunluğunu azalttığı gösterilmiştir. Çalışmalar ADHD'li çocuklarda striatumda endojen dopamin düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir.

Fonksiyonel MRI (fMRI) Çalışmaları:

fMRG yönteminin SPECT ve PET yöntemine göre uzaysal ve zamansal çözünürlüğü daha üstündür ve denek güvenliği farmasötiklerin SPECT ve PET yönteminin özellikle kontrol hastalarında kullanımını sınırlandırmaktadır. fMRG invaziv bir yöntem değildir ve iyonizan radyasyon içermez (Bush ve ark. 2005). fMRG ADHD'de inhibitör kontrol eksikliğinin nöronal bağlantılarını incelemede uygun bir yöntem olarak kullanılmıştır. Ancak başlangıçtaki çalışmalar karma sonuçlar vermiştir. ADHD'li çocuklarda dinlenme sırasında striatal kanlanmanın azaldığı (Teicher ve ark. 2000); erken çocuklukta (Durstun ve ark. 2003), latent dönemdeki erkeklerde (Vaidya and ark. 1998) ve ergenlerde (Rubia ve ark. 1999) yap-yapma ve dur (stop task) testleri sırasında striatal aktivasyonun azaldığı gösterilmiştir. ADHD'de aynı testler sırasında prefrontal kortikal aktivitenin erken çocukluk (Durstun ve ark. 2003) ve latent dönemdeki erkeklerde (Vaidya and ark. 1998) arttığı, fakat ergenlerde (Rubia ve ark. 1999) azaldığı bildirilmiştir. Aynı zamanda Stroop ve dur görevleri sırasında ADHD'li ergen (Rubia ve ark. 1999) ve erişkinlerde (Bush ve ark. 1999) ACC aktivas-

yonunun azaldığı gösterilmiştir. Bilişsel işlevlerle ilişkili olan ACC'in işlev bozukluğu dikkat eksikliği, hiperaktivite, dürtüsellik gibi ADHD'nin temel belirtilerine yol açabilir. Aynı zamanda perigenual ACC (pACC) duygusal işleme ve otonomik kontrolle ilişkilidir. Şu ana kadarki veriler dorsal ACC ve perigenual ACC'nin hata saptamada duyarlı olabileceğini göstermektedir (Bush ve ark. 2005). Ergenlerde fMRG yöntemi kullanılarak yapılan başka bir çalışmada yap-yapma görevi sırasında yanıt inhibisyonu değerlendirilmiş, çocukluk döneminde ADHD tanısı konulmuş ergenlerin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yap-yapma görevi sırasında daha zayıf performans gösterdikleri ve ADHD ile ilişkilendirilen birçok nöronal bölgede farklı aktivasyon sergiledikleri saptanmıştır. Özellikle güçlü yanıt inhibisyonunun, sol ACC, sol medial frontal girus, sol ve sağ frontopolar bölge, sol ve sağ venterolateral ve sağ dorsolateral prefrontal kortekte daha büyük aktivasyon oluşturduğu saptanmıştır. ACC aktivasyonu, yap-yapma görevi performansı ile ters ilişkilidir. Güçlü yanıtları daha zor inhibe eden bireylerde daha büyük ACC aktivasyonu görülür. ACC ve frontopolar bölgelerin genel olarak yanıt inhibisyonuyla ilişkili olmadığı, daha çok yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu söylenebilir. ACC çatışma (conflict) denetimini sağlarken, frontopolar bölgenin ardışık görevler sırasında birincil hedefin sürdürülmesini sağladığı düşünülmektedir. Yanıt inhibisyonuna aracılık eden bölge ventral prefrontal kortikal alanlardır. ACC ve frontopolar bölgeler genellikle yanıtlamayla ilişkilidir ve ADHD olmayan ergenlerde test performansı ile ters ilişki, başarılı yanıt inhibisyonunun bu alanlarda azalmış aktivasyonla ilişkili olduğunu göstermektedir (Schulz ve ark. 2004). Yap-yapma görevi sırasında artmış ventromedial prefrontal ve ACC aktivasyonunun saptandığı bu çalışma sonuçları, ergen grubunda (Rubia ve ark. 1999) Stroop testi sırasında azalmış inferiyor prefrontal korteks aktivasyonunun saptandığı önceki bir çalışma sonucundan farklı iken, erken çocukluk (Durstun ve ark. 2003) ve latent dönemdeki erkeklerde (Vaidya and ark. 1998) yapılan diğer çalışma sonuçlarıyla tutarlıdır. Farklı bulgular testlerin farklılığı ya da heterojen örneklem grubundan kaynaklanıyor olabilir.

Stroop benzeri bir test kullanılarak yapılan farklı

bir çalışmada MPH almayan ADHD'li çocuklarda müdahale sırasında ve nötral durumda prefrontal aktivasyonun kontrol grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır. Yine tedavisiz ADHD'de bazal gangliyon, serebellum ve insula aktivasyonu müdahale sırasında daha azken, nötral durumda daha fazla aktivasyon olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular ADHD'de hipofrontalitenin gösterildiği önceki çalışmalarla tutarlıdır ve bilişsel olarak daha az yük getiren testler için bazal gangliyon, insula ve serebellumu içeren telafi edici bir ağ varlığını göstermektedir. Ancak MPH verilmesinin ardından ADHD'li çocuklarda da bulgular normale dönmektedir. MPH verilmesinin ardından girişim durumunda PFC aktivitesinin arttığını gösteren bu sonuçlar, MPH'in ADHD'li ve normal kişilerde frontal aktivasyonu arttırdığını gösteren önceki çalışmalarla tutarlıdır (Zang ve ark. 2005).

Yapılan çalışmalardan üç sonuç çıkarılabilir: 1) ADHD sağ venterolateral prefrontal korteks/inferior frontal girusta hipoaktivasyon ile ilişkilidir, bu alanların inhibitör işlevlerde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir, 2) ADHD dikkat, motivasyon, yanıt inhibisyonu, karar almada rol oynayan dorsal ACC işlevlerinde bozukluk ile ilişkilidir, 3) ADHD bilişsel testler sırasında immatür nörofizyolojik yanıtları andıran daha yaygın beyin aktivite örüntüsü ile ilişkilidir. Bu sonuçlar tümüyle birbirinden bağımsız ve ayrı değildir, ancak farklılıkları daha geniş hasta grubunda sistematik araştırmaların gerekliliğine ışık tutmaktadır (Mitterschiffthaler ve ark. 2006).

MR spektroskopisi (MRS) çalışmaları:

MRS tekniği, aktif nörodejeneratif süreci olan hastaları ayırt edebilmede kullanılmaktadır. Proton MRS ile N-asetil grupları, kolin-taşıyan fosfolipidler, kreatinin (Cr) ve fosfokreatinin, lipid ve laktat düzeyleri ölçülebilir. N-asetil aspartat (NAA), nöronal bütünlüğün bir belirleyicisi olup, düşük NAA/Cr oranı nöron kaybı ya da hasarı ile ilişkilidir. Kolin, hücre membran bütünlüğünü yansıtır ve artmış kolin düzeyi ya da kolin/Cr oranı artmış hücre yıkımı, myelin yıkımı, gliosis ya da inflamasyonu gösterir. Kreatinin ise beyinde hücresel enerji metabolizmasının görece sabit bir elemanı olup, bazen bir standart olarak kullanılır (Kuruoğlu 2005).

Hesslinger ve ark. (2001) beş erişkin ADHD'li hastada yaptıkları bir MRS çalışmasında sol dorsolateral prefrontal kortekste azalmış NAA konsantrasyonları saptamışlardır. Azalmış NAA nöronal kayıp veya nöronal işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Ardından çocuk yaş grubu erkek hastalarda yapılan bir çalışmada bilateral striatumda NAA/Cr oranının anlamlı olarak azaldığı, Cho/Cr oranında tek taraflı hafif artış olduğu saptanmıştır. Tek doz 10 mg oral metilfenidat kullanımı bu oranları anlamlı olarak etkilememiştir. Sonuçlar striatumun ADHD ile ilişkisini desteklemektedir, aynı zamanda nöronların ortalama %20-25'inin ölmüş veya ciddi olarak disfonksiyonel olabileceği ileri sürülmüştür (Jin ve ark. 2001). Ardından yapılan başka bir çalışmada sadece ADHD karma tipte bilateral lentiküler nükleusta düşük NAA/Cr oranları gözlenmiştir, ADHD dikkat eksikliği alttipi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ADHD karma tip çocuklarda, ADHD dikkat eksikliği alttipiyle karşılaştırıldığında sağ ve kısmen sol lentiküler nükleusta daha düşük NAA/Cr oranları saptanmıştır. Bu sonuçlar ADHD karma alttipin daha fazla nöronal disfonksiyona sahip olduklarını göstermektedir. Bazal gangliyonlar yürütücü işlevlere aracılık eden prefrontal korteksin çeşitli bölgeleriyle bağlantılara sahiptir. Lentiküler nükleusta saptanan düşük NAA düzeylerinin, bazal gangliyon disfonksiyonu ve belki de yürütücü işlev bozukluğu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (Sun ve ark. 2005).

MRS yönteminin nörobilişsel testle birleştirildiği bir çalışmada Yeo ve ark. (2003) ADHD'li çocuklara sürekli performans testi uygulamışlardır. ADHD ve kontrol grubu arasında nörometabolitler açısından anlamlı farklılık bulunmamış, ancak ADHD'li kızların daha düşük NAA konsantrasyonlarına sahip olduğu saptanmıştır. Kızlarda gözlenen NAA düşüklüğünün ADHD'li kızlarda zaman zaman görülen düşük glukoz metabolizmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Volümetrik değerlendirmede ADHD grubunda sağ dorsolateral prefrontal korteks hacminin azalmış olduğu ve bu hacim azalmasının nörometabolit konsantrasyonlarıyla orantılı olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda nörometabolit konsantrasyonları ve sürekli performans testi (SPT) arasındaki ilişki incelenmiş ve ADHD'li çocuklarda yüksek krea-

tinin düzeylerinin daha kötü dikkat yeteneği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Yeo ve ark. 2003).

³¹P (fosfor) MRS yöntemi kullanılarak ADHD olan çocuklarda yapılan bir başka çalışmada ADHD'li çocukların prefrontal korteks ve bazal ganglionlarında fosfomonoester düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır. Üst temporal bölgede anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu membran fosfolipid prekürsör düzeylerindeki eksiklik, ADHD'deki olası nöronal süreç ve sinapslardaki gelişme yetersizliğine ikincil olarak meydana gelen hücrel membran fosfolipid miktarındaki azalma (azalmış membran kitlesi, dentritik çoğalma ve sinaptik bağlantılarda azalma) konusunda fikir verebilir (Stanley ve ark. 2006).

ADHD'de glutamaterjik sistemin anormal olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Glutamat ve glutaminin (glutamat sinaptik salınımının ardından glutamine çevrilir) spektral (görüngüsel, hayali) pikleri örtüşür, bu nedenle toplu olarak glutamat/glutamin (Glx) pikleri şeklinde ifade bulurlar. Erişkin ADHD hastalarında bozukluğun patojenezile glutamaterjik sistemin ilişkisi incelenmiştir ve sağ anteriör singulat kortekste Glx/Cr oranının azalmış olduğu saptanmıştır (Perlov ve ark. 2007). ADHD'li çocuklarda yapılan bir çalışmada ise ACC'de Glx/Cr oranlarının arttığı saptanmıştır (Moore ve ark. 2006). Perlov ve ark.'nın (2007) yaptığı çalışma sonuçlarıyla tutarsız olan bu bulgu, çocuklar ve erişkinler arasında bulguların farklılık gösterebileceği şeklinde açıklanabilir. NMDA reseptör antagonistlerinin sıçanlarda motor aktiviteyi arttırdığı saptanmıştır. NMDA reseptör antagonisti ile tetiklenen hiperaktivite aşırı glutamat salınımı ve prefrontal kortekste NMDA reseptörlerinde glutamat aracılı nöronal iletim artışının yol açtığı bir disinhibisyon mekanizması ile başlamış olabilir. Non NMDA glutamat reseptörlerinin prefrontal korteksteki inhibisyonu, örneğin sıçanlarda fensiklidin aracılığıyla, uyarılmış motor aktiviteyi azaltmaktadır. Bu nedenle, çocuk ve ergenlerle karşılaştırıldığında prefrontal kortekste artmış Glx/Cr oranları erişkin ADHD olgularında azalmış hareketliliğe bağlı olabilir. Bu sonuçlar glutamaterjik değişikliklerin hastalığın gidişi esnasında değişebileceği olasılığını göstermektedir (Perlov ve ark. 2007).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise ADHD'li çocuklarda striatal glutamat, glutamat/glutamin (glx) ve kreatin bazal konsantrasyonlarının kontrollere göre artmış olduğu; fakat 8 haftalık metilfenidat tedavisinin ardından sadece striatal kreatin oranlarında azalma olduğu, glutamat ya da glx oranlarının değişmediği saptanmıştır. Bulgular, ADHD'de striatal Cr/glutamaterjik düzensizlik olduğu şeklindeki başlangıç bulguları desteklemektedir (Carrey ve ark. 2007).

SONUÇ

ADHD etyolojisi karmaşık ve heterojen bir bozukluktur. Nörogörüntüleme tekniklerinde son yıllarda görülen gelişmeler ADHD'nin nöropsikopatolojisini aydınlatmaya yönelik çalışmalara da yansımıştır. Bu alanda, bulguları arasında tutarlılıklar yanında, farklılıkların da bulunduğu pek çok çalışma yapılmıştır. Görüntüleme yöntemlerindeki ya da yaş ve cinsiyet farklılıkları yanında ADHD ile eş zamanlı bulunan ek tanılarının olduğu örneklem gruplarındaki farklılıklar sonuçların yorumunu güçleştirmektedir. Yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleriyle, özellikle prefrontal korteks, dACC, striatum olmak üzere bir çok beyin bölgesinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler saptanmıştır. ADHD'de saptanan tüm bu değişikliklerin tedaviye yanıtı belirleyici olarak kullanılabilmesi için yeni çalışmalara gereksinim vardır. Bu günkü bulgular ADHD'nin nörobiyolojisine ilişkin giderek artan verilere katkı sağlasa da şuan için ADHD tanı ve tedavisini doğrudan etkilememektedirler. Gelecek çalışmalarda yapısal ve fonksiyonel bozuklukların ADHD'de ve belirli alt tiplerde farklılığının desteklenmesi durumunda nörogörüntüleme çalışmalarının ADHD'yi diğer nörogelişimsel bozukluklardan ayırmada kullanılabilir duruma gelmesi amaçlanmaktadır.

Yazışma adresi: Dr. Esra Güney, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Ankara, dresraguney@gmail.com

KAYNAKLAR

- Akay AP, Kaya GÇ, Emiroğlu Nİ ve ark. (2006) Effects of long-term methylphenidate treatment: a pilot follow-up clinical and SPECT study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30:1219-1224.
- Amen DG, Carmichael BD (1997) High-resolution brain SPECT imaging in ADHD. *Ann Clin Psychiatry*, 9:81-86.
- Arnsten AFT (2006) Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 31:2376-2383.
- Biederman J, Faraone SV, Milberger S ve ark. (1996) Predictors of persistence and remission of ADHD: Results from a four year prospective follow-up study of ADHD children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35: 343-351.
- Bush G, Frazier JA, Rauch SL ve ark. (1999) Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/ hyperactivity disorder revealed by f MRI and the counting stroop. *Biol Psychiatry*, 45:1542-1552.
- Bush G, Valera EM, Seidman LJ (2005) Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry*, 57:1273-1284.
- Carrey NJ, MacMaster FP, Gaudet L ve ark. (2007) Striatal creatine and glutamate/glutamine in attention-deficit/ hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 17:11-17.
- Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL ve ark. (1996) Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53:607-616.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W ve ark. (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention deficit/ hyperactivity disorder. *JAMA*, 288:1740-1748.
- Cheon KA, Ryu YH, Kim YK ve ark. (2003) Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with ¹²³I IPT SPECT in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Nucl Med*, 30:306-311.
- Cho SC, Hwang JW, Kim BN ve ark. (2007) The relationship between regional cerebral blood flow and response to methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison between non-responders to methylphenidate and responders. *J Psychiatric Research*, 41:459-465.
- Dresel S, Krause J, Krause KH ve ark. (2000) Attention deficit hyperactivity disorder: binding of ^{99m}Tc TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *Eur J Nucl Med*, 27:1518-1524.
- Durstun S, Tottenham NT, Thomas KM ve ark. (2003) Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry*, 53:871-878.
- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C ve ark. (2003) The worldwide prevalence of ADHD: It is an American condition? *World Psychiatry*, 2: 104-113.
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE ve ark. (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57:1313-1323.
- Faugere CL, Krause J, Krause KH ve ark. (2006) Value of ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT to predict clinical response to methylphenidate treatment in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Nucl Med Commun*, 27:733-737.
- Feron FJ, Hedriksen JG, Van Kroonenburgh MJ ve ark. (2005) Dopamine transporter in attention-deficit hyperactivity disorder normalizes after cessation of methylphenidate. *Pediatr Neurol*, 33: 179-183.
- Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ ve ark. (1997) Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48:589-601.
- Garavan H, Ross TJ, Stein EA (1999) Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci*, 96:8301-8306.
- Goldman L, Genel M, Bezman RJ ve ark. (1998) Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Am Med Assoc*, 279:1100-1107.
- Heilman KM, Voeller KK, Nadeau SE (1986) A possible pathophysiological substrate of attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol*, 6:76-81.
- Hesslinger B, Thiel T, Tebartz van Elst L ve ark. (2001) Attention deficit disorder in adults with or without hyperactivity: where is the difference? A study in humans using short echo 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett*, 304:117-119.
- Hunt RD, Hoehn R, Stephens KJ ve ark. (1994) Clinical patterns of ADHD: a treatment model based on brain functioning. *Compr Ther*, 20:106-112.
- Ilgin N, Senol S, Gücüyener K ve ark. (2001) Is increased D2 receptor availability associated with response to stimulant medication in ADHD. *Dev Med Child Neurol*, 43:755-760.
- Jensen PS (2000) ADHD: Current concepts on etiology, pathophysiology, and neurobiology. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 9:557-572.
- Jin Z, Zang YF, Zeng YW ve ark. (2001) Striatal neuronal loss or dysfunction and choline rise in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a 1H magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett*, 315:45-48.
- Kim BN, Lee JS, Shin MS ve ark. (2002) Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252:219-225.
- Kim BN, Lee JS, Cho SC ve ark. (2001) Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Med J*, 42:19-29.
- Krause KH, Dresel SH, Krause J ve ark. (2000) Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neurosci Lett*, 285:107-110.
- Krause KH, Dresel SH, Krause J ve ark. (2003) The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 27:605-613.
- Krause J, Fougere CL, Krause KH ve ark. (2005) Influence of striatal dopamine transporter availability on the response to

- methylphenidate in adult patients with ADHD. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*, 255:428-431.
- Kuruoğlu AÇ (2005) Alkol bağımlılığında beyin görüntüleme yöntemleri. *Dahili Tıp Bilimleri Psikiyatrisi*, 1(47):28-34.
- Langleben DD, Austin G, Krikorian G ve ark. (2001) Interhemispheric asymmetry of regional cerebral blood flow in prepubescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Nucl Med Commun*, 22:1333-1340.
- Lask B, Gordon I, Christie D ve ark. (2005) Functional neuroimaging in early onset anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, 37 (Suppl 1):49-51.
- Lee JS, Kim BN, Kang E ve ark. (2005) Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison before and after methylphenidate treatment. *Human Brain Mapping*, 24:157-164.
- Lou HC, Henriksen L, Bruhn P (1984) Focal cerebral dysfunction in children with dyslexia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol*, 41:825-829.
- Mitterschiffthaler MT, Ettinger U, Mehta MA v ark. (2006) Applications of functional magnetic resonance imaging in psychiatry. *J Magn Reson Imaging*, 23: 851-861.
- Moore CM, Biederman J, Wozniak J ve ark. (2006) Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry*, 163:316-318.
- Perlov E, Philipsen A, Hesslinger B ve ark. (2007) Reduced cingulated glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder- A magnet resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res*, 41:934-941.
- Rohde LA, Halpern R (2004) Recent Advances On Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr*, 80(Suppl 2):61-70.
- Rosa Neto P, Lou H, Cumming P ve ark. (2002) Methylphenidate-evoked potentiation of extracellular dopamine in the brain of adolescents with premature birth: correlation with attentional deficit. *Ann N Y Acad Sci*, 965:434-439.
- Rubia K, Overmeyer S, Taylor E ve ark. (1999) Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry*, 156:891-896.
- Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST ve ark. (2000) Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatr*, 157: 278-280.
- Schulz KP, Fan J, Tang CY ve ark. (2004) Response inhibition in adolescents diagnosed with attention-deficit/ hyperactivity disorder during childhood: an event-related f MRI study. *Am J Psychiatry*, 161:1650-1657.
- Sergeant J (2000) The cognitive-energetic model: An empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 24:7-12.
- Sieg KG, Gaffney GR, Perston DF ve ark. (1995) SPECT Brain imaging abnormalities in ADHD. *Clin Nucl Med*, 20:55-60.
- Spencer TJ, Biederman J, Madras BK ve ark. (2007) Further evidence of dopamine transporter dysregulation in ADHD: A controlled PET imaging study using altoprane. *Biol Psychiatry*, 62:1059-1061.
- Stanley JA, Kipp H, Greisenegger E ve ark. (2006) Regionally specific alterations in membrane phospholipids in children with ADHD: an in vivo 31P spectroscopy study. *Psychiatry Res*, 148: 217-221.
- Sun L, Zang YF, Zeng YW ve ark. (2005) Differences between attention-deficit disorder with and without hyperactivity: A 1H magnetic resonance spectroscopy study. *Brain Dev*, 27:340-344.
- Teicher MH, Anderson CM, Polcari A ve ark. (2000) Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/ hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nat Med*, 6:470-473.
- Vaidya CJ, Austin G, Krikorian G ve ark. (1998) Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci*, 95:14494-14499.
- Valera E, Faraone SV, Murray KE ve ark. (2006) Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 60; 314-315.
- Van Dyck CH, Quinlan DM, Cretella LM ve ark. (2002) Unaltered dopamine transporter availability in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 159:309-312.
- Volkaw ND, Fowler JS, Wang G ve ark. (2002) Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *J Atten Disord*, 6:31-43.
- Wang J, Jian T, Cao Q ve ark. (2007) Characterizing anatomic differences in boys with attention deficit/hyperactivity disorder with the use of deformation based morphometry. *Am J Neuroradiol*, 28:543-547.
- Yeo RA, Hill DE, Campbell RA ve ark. (2003) Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Investigation of the right frontal lobe in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42:303-310.
- Zang YF, Jin Z, Weng XC ve ark. (2005) Functional MRI in attention deficit hyperactivity disorder: evidence for hypofrontality. *Brain and Development*, 27:544-550.