

Derleme

Gelişimsel Disleksi ve Endofenotipik Yaklaşım: Nörogenetik, Nörobiyolojik ve

Nörobilişsel Temeller

Sema Acar¹

Özet

Gelişimsel disleksi, genetik, nörolojik ve bilişsel temellere sahip nörogelişimsel bir bozukluktur. Altta yatan mekanizmalarını açıklamak üzere çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Bunlar arasında, gelişimsel disleksinin tüm boyutlarını bütüncül olarak ele alan endofenotipik yaklaşım, genetik faktörler ile okuma bozuklukları arasındaki dolaylı ve karmaşık ilişkiyi nörobiyolojik belirteçler aracılığıyla açıklamaktadır. Bir başka deyişle, endofenotipik yaklaşım gelişimsel disleksi aday genlerinin beyin fonksiyon ve yapısındaki muhtemel etkilerini ve bu etkilerin bilişsel, duyuşsal, dil ve okuma becerileri ile olan karşılıklı ve zincirleme ilişkisini incelemektedir. Bu derlemenin amacı, gelişimsel disleksiye endofenotipik yaklaşım çerçevesinde ele alarak bozukluğun nörogenetik, nörobiyolojik ve nörobilişsel boyutlarını incelemektir. Gelişimsel disleksinin altta yatan mekanizmalarını bütüncül ve multidisipliner bakış açısıyla ele alan bu derlemenin, gelişimsel disleksi erken dönem risk faktörlerinin belirlenmesi, tarama, değerlendirme ve terapi yöntemlerinin geliştirilmesine ışık tutacak nitelikte olması hedeflenmiştir.

Anahtar sözcükler: gelişimsel disleksi, endofenotipik yaklaşım, disleksi aday genleri, dorsal-ventral-anterior okuma ağları, fonolojik farkındalık, hızlı otomatik isimlendirme, işleyen bellek

Endophenotype Approach to Developmental Dyslexia: Neurogenetic, Neurobiological, and Neurocognitive

Origins

Summary

Developmental dyslexia is a neurodevelopmental disorder characterized by unexpected problems in learning to read, fluent reading, and reading comprehension in spite of age-appropriate IQ level, education, and environmental opportunities (Démonet, Taylor & Chaix, 2004; Vellutino, Fletcher, Snowling & Scanlon, 2004). Fluent reading and reading comprehension require rapid, successive and/or parallel activation and effective communication of multiple brain circuits. Brain “reading” circuits are sustained by multiple and distant neuronal networks which are also involved in language, visual, and orthographic processing, in addition to attention,

¹ Öğr. Gör., Başkent Üniversitesi, Odyoloji Bölümü, semaacar@baskent.edu.tr

executive functions, and higher level cognition processing (Norton & Wolf, 2012). However, genetically driven structural and functional differences in these brain circuits might cause problems in these neurocognitive abilities in developmental dyslexia. Therefore, individuals diagnosed with developmental dyslexia or with familial risk might have problems in reading related cognitive, sensorial, and language abilities such as phonological working memory, processing of rapid auditory/visual stimuli, phonological awareness, and rapid automatized naming (see Vellutino et. al., 2004, for a review). In addition, problems in motor coordination and balance are commonly reported (Rochelle & Talcott, 2006). As a consequence of heterogeneity in the clinical profile, various theories have been postulated to explain the underlying mechanisms of the disorder: The Phonological Deficit Theory suggests that problems in phonological awareness, rapid automatized naming, and phonological working memory are indeed the underlying reasons of developmental dyslexia, since these abilities are fundamental to reading development. The theory suggests that the problems in these abilities might be due to the perisylvian cortex dysfunction (Kovelman et. al., 2012). In addition, some researchers propose Double-Deficit Hypothesis. According to which, rapid automatized naming and phonological abilities are closely related with each other but mediated by independent sub-mechanisms. Therefore, individuals having disorders in both might have more severe reading problems (Nelson, 2015). On the one hand, Magnocellular Theory suggests that the underlying reason of the developmental dyslexia is the synchronization and integration of the rapid visual and auditory stimuli due to medial thalamic and geniculate nucleus abnormalities (Stein & Walsh, 1997). On the other hand, Cerebellar Deficit Theory claims that developmental dyslexia is due to cerebellum disorders (Nicolson, Fawcett & Dean, 2001). Finally, some researchers focus on developmental dyslexia comorbidities such as dysgraphia, dyscalculia, and attention deficit and hyperactivity disorder; therefore, present A Multiple Cognitive Deficits Model (Peterson & Pennington, 2015). By focusing on different underlying mechanism of the disorder, all these theories contribute to the multifactorial nature of developmental dyslexia. However, among them, only the endophenotype approach could encompass the all underlying aspects of the disorder in a holistic manner (Kendler & Neale, 2010). As developmental dyslexia is a neurodevelopmental disorder with genetic, neurologic, and cognitive origins, endophenotype approach to developmental dyslexia proposes to study underlying reasons of developmental dyslexia within the triangle of neurogenetic, neurobiological, and neurocognitive evidence. Accordingly, this approach suggests using neuroimaging endophenotypes (i.e., an assessable neuroanatomical trait considered as the closest link to the biological basis of developmental dyslexia) as an intermediate level to build a link between genotypes (i.e., a genetic organization of an individual) and phenotypes (i.e., qualitative traits such as reading skills). Evidence for developmental dyslexia genotypes comes from molecular genetic-

neuroimaging studies. Nine developmental dyslexia candidate loci (i.e., from DYX1 to DYX9) and up to ten individual developmental dyslexia associated candidate genes have been reported (see, Becker et al., 2017). A great number of association studies have suggested that genetic risk alleles in three most consistently replicated candidate genes (DYX1C1, KIAA0319, and DCDC2) might be associated with developmental dyslexia related phenotypes and brain regions involved in reading (see Mascheretti et. al., 2017, for a review). In addition, structural and functional neuroimaging studies comprise evidence for the endophenotypes of developmental dyslexia. Various functional and structural neuroimaging studies have reported that dorsal, ventral, and anterior brain regions might be involved in reading related neurocognitive processes; as a result, disruptions in these areas might be correlated with developmental dyslexia related phenotypes (see Ozernov-Palchik & Gaab, 2016, for a review). Finally, the phenotypes of developmental dyslexia are fluent reading and reading comprehension problems which are linked to the problems in cognitive, sensorial, and language abilities such as phonological working memory, processing of rapid auditory/visual stimuli, phonological awareness, and rapid automatized naming. Given all the data within the perspective of endophenotype approach, it could be concluded that the genetic risk alleles in affected individuals might lead disruptions in neuronal migration, which consequently affects brain functions and structures critical for reading skills. The aim of the present review is to explain the neurogenetic, neurobiological, and neurocognitive aspects of developmental dyslexia within endophenotype approach. Firstly, endophenotype approach will be conceptualized within Gottlieb's Epigenetic Psychobiological Systems Perspective. Later, neurogenetic, neurobiological, and neurocognitive origins of developmental dyslexia will be presented respectively. Finally, the importance of endophenotype approach to neurodevelopmental disorders such as developmental dyslexia will be highlighted. In this respect, It is targeted to contribute to the theoretical understanding of early risk factors of developmental dyslexia, as well as developing effective assessment and intervention methods, which reflects the multifactorial profile of the disorder.

Keywords: developmental dyslexia, the endophenotypic approach, dyslexia-candidate genes, the dorsal-ventral-anterior reading brain regions, phonological awareness, rapid automatized naming, working memory

Giriş

Gelişimsel disleksi, yaşa uygun zeka seviyesi, eğitim ve çevresel koşullara rağmen, okumayı öğrenme, doğru ve akıcı okuma ve okuduğunu anlamada yaşanan beklenmedik ve hayat boyu süren nörogelişimsel bir bozukluktur (Démonet, Taylor ve Chaix, 2004; Vellutino, Fletcher, Snowling ve Scanlon, 2004). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5’de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM-5]) gelişimsel disleksi, Özgül Öğrenme Güçlüğü başlığı altında incelenmektedir. DSM-5, gelişimsel disleksinin temel karakteristik özelliklerini kelime okuma ve metin okumada yaşanan problemler olarak iki başlık altında incelemektedir. Kelime okumada sıklıkla görülen problemler: Sesli kelime okumada yanlışlıklar, yavaş okuma, okurken tereddüt etme, kelimeleri tahmin etmeye çalışma ve kelimeleri seslendirmede güçlüklerdir. Metin okumada yaşanan problemler ise, okunan metnin özünü anlamada problemler, cümleler arası anlamsal ilişkiyi kuramama, doğru çıkarım yapamama ve derin anlamı yakalayamamadır (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013).

Akıcı okuma ve okuduğunu anlama, çoklu beyin nöronal ağ organizasyonlarının hızlı, birbirinin ardı sıra ve/veya eşzamanlı işlemlerini ve bu ağların birbirleriyle iletişimini gerektiren insana özgü bilişsel yetilerdir. Beyin “okuma” nöronal ağları; dil, görsel ve ortografik işlemlerin yanı sıra, işleyen bellek, dikkat, motor fonksiyonlar, yürütücü işlevler ile üst seviye anlama ve biliş faaliyetlerini de destekleyen çoklu ve yaygın nöronal sistemlerce desteklenmektedir (Norton ve Wolf, 2012). Ancak, gelişimsel disleksili bireylerin bu çok bileşenli dinamik ağ ve sistemlerindeki genetik temelli yapısal ve fonksiyonel farklılıklar; okumayı öğrenme, akıcı okuma ve okuduğunu anlama gibi nörobilişsel işlemlerde problemlere yol açmaktadır (Darki, Peyrad-Janvid, Matsson, Kere ve Klinberg, 2012; Démonet ve ark., 2004; Scerri ve ark., 2011).

Gelişimsel disleksi, okul çağının başında okumayı öğrenmede problemler şeklinde kendini gösterebileceği gibi, ileriki yıllarda bireyin sınırlı akademik becerilerini aşan talep ve

müfredat ile karşılaştığında da ortaya çıkabilmektedir (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013). Bununla birlikte, okul öncesi dilsel, duyuşsal ve bilişsel becerilerin ileriki dönem okuryazarlık kapasitesini yordayarak gelişimsel disleksi riski değerlendirilmesine ışık tutabileceği konusundaki çalışmalar son yıllarda önem kazanmıştır (Kargın, Güldenoğlu, Ergül, 2017; Lyytinen, Eklund ve Lyytinen, 2005; Ozernov-Palchik ve Gaab, 2016; Rescorla, 2002; 2005).

Ülkemizde gelişimsel disleksi tanılanmasındaki standartların ve farkındalığının eksikliğinden kaynaklı olarak yaygınlık oranı henüz doğru rakamlar ile aktarılamamaktadır (Melekoğlu ve Sak, 2018). Ancak, gelişimsel disleksi yaygınlığının okul çağı çocuklarında yaklaşık %5-15 (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013) ile %7-16 civarında (Peterson ve Pennington, 2015) olabileceği belirtilmektedir. Gelişimsel disleksinin etkileri hayat boyu sürmekte ve bireylerin akademik, sosyal ve iş hayatlarını etkilemektedir (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013; Bishop ve Snowling, 2004; Shaywitz ve ark., 1999). Etkilenen bireylerde, sosyal izolasyon, depresyon, endişe, çekingenlik gibi psikososyal sonuçlar yaratabilmektedir. Ayrıca, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, diskalkuli ve disgrafi ile gelişimsel dil bozuklukları eşlik eden durumlar arasında sayılabilmektedir (Bishop ve Snowling, 2004; Melekoğlu ve Sak, 2018; Willcutt ve ark., 2013; Willcutt, Pennington, Olson, Chhabilda, Hulslander, 2005).

DSM-5, gelişimsel disleksi tanılamasında geleneksel olarak kullanılan tutarsızlık modeli yerine müdahaleye tepki modelini alternatif olarak göstermektedir. Tutarsızlık modelinde, bireyin yaşına uygun ya da yüksek zeka seviyesi ile düşük okuma becerisi arasındaki tutarsızlık temel alınarak tanılama yapılmaktadır (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2000). Ancak müdahaleye tepki modeli, bozukluğun ilgili belirtilerine yönelik sistematik, aşamalı ve kanıta dayalı müdahaleler ile erken ve ayırıcı tanılamayı hedefleyen alternatif bir yöntemdir (Fletcher ve Vaughn, 2009; Görgün, 2018). Buna göre, DSM-5 gelişimsel disleksi tanılama kriterleri, en az 6 ay boyunca bozukluğun belirtilerine yönelik müdahaleye rağmen,

klirik değerlendirmelerde okuma becerisinin ilgili yaşıa ait ortalamanın en az 1.5 standart sapma altında olması ya da akademik başarı testlerinde 78 standart test puanının altında başarı göstermesi olarak güncellenmiştir (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013).

Tanılama sürecinde bireyin yetersizliklerinin sınav notları, test sonuçları, okul ve aile raporları, öğretmen değerlendirmeleri ve öykü gibi öznel değerlendirme verilerinin yanı sıra; mutlaka bireysel olarak uygulanan, kapsamlı, kültürel ve dilbilimsel açıdan uygun, norm ya da ölçüte dayalı, geçerli ve güvenilir psikometrik değerlendirme bataryalarının kullanılması önemle vurgulanmıştır (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013). DSM-5, bireyde gözlemlenen okuma problemlerinin nedeninin kesinlikle, düşük zeka seviyesine ($IQ < 70 \pm 5$) ek olarak yaşına ve sosyokültürel çevresine göre uygunsuz davranışlara sahip olmaktan, düzeltilmemiş görsel ve işitsel problemlerden, herhangi bir zihinsel ve nörolojik bozukluktan, psikososyal problemlerden ve eğitim gördüğü dilde yetkin olamama ile yetersiz eğitim fırsatlarından kaynaklanamayacağını belirterek ayırıcı tanıda kullanılacak dışlama kriterlerini de güncellemiştir (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013).

Gelişimsel disleksi tanısı alan ya da riski taşıyan bireylerde; fonolojik farkındalık, hızlı otomatik isimlendirme, fonolojik işleyen bellek (Kovelman ve ark., 2012; Swanson, Zheng ve Jerman, 2009; Ramus, 2001; 2003; Szenkovits, Datma, Darcy ve Ramus, 2016) ve konuşma sesi uyaranları arasındaki ani akustik değişimleri ayırt etme (Neef, Schaadt ve Friederici, 2017; Noordenbos ve Serniclaes, 2015; Tallal, 1980; White-Schwoch ve Kraus, 2013) gibi dil işlemlerine de dahil olan okuma ile ilişkili bilişsel becerilerde problemler görülebilmektedir. Ek olarak, görsel algı ve işleme problemleri (Eden, Stein, Wood ve Wood, 1994; Breznitz ve Meyler, 2003) ile motor koordinasyon ve denge problemleri (Rochelle ve Talcott, 2006) sıklıkla raporlanan problemler arasındadır (derleme için bakınız; Vellutino ve ark., 2004). Klinik tablodaki bu heterojen durum, gelişimsel disleksinin nedenleri üzerine farklı teorilerin gelişmesine yol açmıştır:

Fonolojik Bozukluk Teorisi (The Phonological Deficit Theory) en çok kabul görmüş teorilerden biridir (Boet ve ark., 2013; Kovelman ve ark., 2012; Ramus, 2001; Snowling, 2000). Çünkü gelişimsel disleksili bireylerin temel fonolojik becerilerdeki ısrar eden bozukluklarının hem boylamsal çalışmalarda hem de bağımsız klinik çalışmalarda tekrarlanarak gözlemlenmesi, fonolojik işleme ve okuma becerileri arasındaki ilişkiyi güçlendirmiştir. Fonolojik farkındalık, hızlı otomatik isimlendirme ve fonolojik işleyen bellek becerilerinin kelime tanıma ve akıcı okuma becerilerinin temelini oluşturduğunu savunan teoriye göre, gelişimsel disleksinin nedeni bu becerilerdeki problemlerden kaynaklanmaktadır. Bu problemlerin temelini ise, perisylvian korteks disfonksiyonundan kaynaklı olarak işitsel uyarandaki fonetik temsillere erişememe olabileceği öne sürülmektedir (Kovelman ve ark., 2012). Öte yandan, bazı araştırmacılar fonolojik farkındalık, hızlı otomatik isimlendirme ve fonolojik işleyen bellek becerilerindeki problemlerin birbirinden ayrı ve daha kapsamlı bilişsel-duyusal alt mekanizmalara sahip olup olmadıklarını tartışmış ve Çifte Bozukluk Teorisini (Double-Deficit Hypothesis) ortaya atmışlardır (Ramus 2003; Saksida ve ark., 2016). Bu teoriye göre, hızlı otomatik isimlendirme ve fonolojik bozukluklar okuma becerileriyle yakından ilişkili ancak bağımsız alt işlemlere sahip becerilerdir. Her iki bozukluğa da sahip olan bireylerdeki okuma problemlerinin yalnızca birinde problemler yaşayanlara göre daha ağır olabileceği savunulmuştur (Nelson, 2015; Norton ve ark., 2014). Diğer yandan, gelişimsel disleksiye ilişkin problemlerin temelini hızla değişen görsel ya da işitsel uyaranları işlemedeki senkronizasyon ve integrasyon problemi olabileceğini öneren Magnoselular Teori (Magnocellular Theory) ortaya atılmıştır. Buna göre, hızla değişen işitsel ve/veya görsel uyaranların işlemlerinden sorumlu medial talamik ve genikulate nükleus yapı ve işlevlerinde bozukluk olabileceği ileri sürülmüştür (Breznitz ve Meyer, 2003; Gori ve Facchetti, 2015; Stein ve Walsh, 1997). Serebellar Bozukluk Teorisinin (Cerebellar Deficit Theory) ise, sözel olmayan duyusal motor entegrasyondan görevli serebellum bozukluğundan

kaynaklı olabileceği savunulmaktadır (Nicolson, Fawcett ve Dean, 2001). Son olarak, gelişimsel disleksiye sıklıkla eşlik eden disgrafi, diskalkuli ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu arasındaki bağlantıyı inceleyen Çoklu Bilişsel Bozukluklar Modeli (A Multiple Cognitive Deficits Model) sunulmuştur (Pennington, 2006; Peterson ve Pennington, 2015). Bu teorilerin her biri, gelişimsel disleksinin altında yatan farklı bir mekanizmayı inceleyerek, bozukluğun multifaktöriyel doğasının anlaşılmasında değerli katkılarda bulunmuşlardır (derleme için bakınız; Becker ve ark., 2017; Mascheretti ve ark., 2017; Stein, 2018). Ancak, gelişimsel disleksinin birbiriyle zincirleme nedensel ilişki içerisinde olan genetik, nörolojik ve bilişsel boyutlarını bütüncül yaklaşımla ele almak, altta yatan mekanizmaları anlayabilmek adına esastır.

Son yıllardaki teorik ve metodolojik gelişmeler, diğer nörogelişimsel bozukluklarda da olduğu gibi gelişimsel disleksinin altta yatan mekanizmalarını açıklamada endofenotipik yaklaşımın önemini ortaya çıkarmıştır. Endofenotipik yaklaşım, gelişimsel disleksiye genotip (genetik), endofenotip (nörolojik) ve fenotip (davranış) üçgeni dahilinde bütüncül olarak ele almaktadır. Genotip, bozukluğun genetik alt yapısını oluşturan kromozomal faktörleridir. Endofenotip, bozukluğun nörobiyolojisine ışık tutan, nedenleriyle doğrudan ilişkili olduğu düşünülen, ara (endo/internal) biyolojik süreçler; fenotip ise, bozukluğun davranış biçimleridir.

Gelişimsel disleksiye endofenotipik yaklaşım, genetik faktörler ile okuma bozuklukları olarak kendini gösteren fenotip arasındaki dolaylı ve karmaşık ilişkiyi nörobiyolojik endofenotipler aracılığıyla açıklamaktadır. Bir başka deyişle, gelişimsel disleksi aday genlerinin beyin fonksiyon ve yapısındaki muhtemel etkilerini ve bu etkilerin bilişsel, duyuşsal, dil ve okuma becerileri ile ilişkisini incelemektedir (Kendler ve Neale, 2010). Bu yaklaşımın, gelişimsel disleksi gibi nörogelişimsel bozuklukların nörobiyolojik ve nörobilişsel alt mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlayarak daha uygun değerlendirme

ve terapi uygulamalarının geliştirmesine ışık tutacak nitelikte olduğu düşünülmektedir (Becker ve ark., 2017; Mascheretti ve ark., 2017).

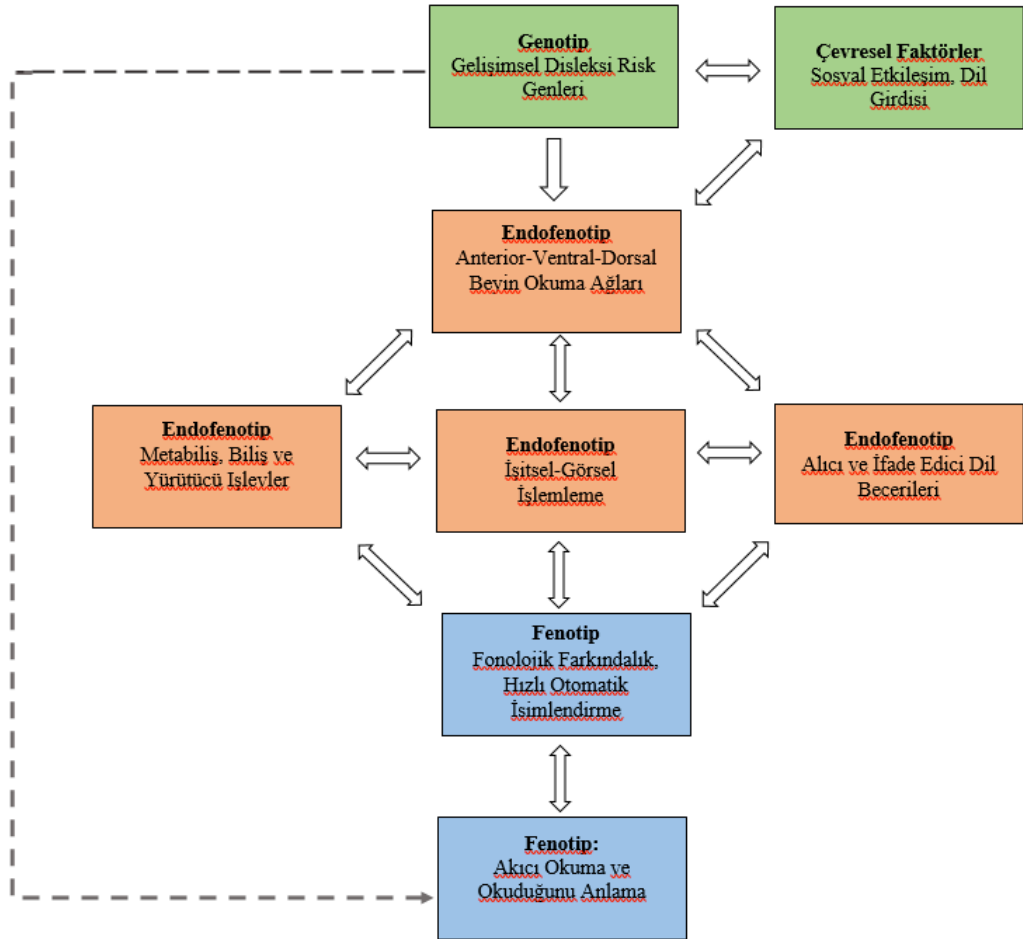
Bu derlemenin amacı gelişimsel disleksiye endofenotipik yaklaşım çerçevesinde ele alarak bozukluğun nörojenetik, nörobiyolojik ve nörobilişsel boyutlarını incelemektir. Bu amaç doğrultusunda, öncelikle, endofenotipik yaklaşım Gottlieb'in Epigenetik Psikobiyolojik Sistemler Perspektifi çerçevesinde sunulmuştur. Daha sonra, sırasıyla gelişimsel disleksinin nörojenetik, nörobiyolojik ve nörobilişsel temelleri ve birbiriyle yukardan aşağı ve paralel ilişkileri incelenmiştir. Son olarak, gelişimsel disleksi gibi nörogelişimsel bozukluklarda genetik, nörolojik ve bilişsel süreçlerin bütüncül olarak ele alınarak çalışılmasının önemi vurgulanmıştır.

Gottlieb'in Epigenetik Psikobiyolojik Sistemler Perspektifi çerçevesinde endofenotipik yaklaşım

Gottlieb (2007), Epigenetik Psikobiyolojik Sistemler Perspektifi çerçevesinde organizmadaki gelişimin genetik altyapı, nöronal aktivite, çevresel faktörler ve davranış olmak üzere dört temel değişken arasındaki çift yönlü dinamik etkileşim sonucunda olduğunu ileri sürer. Bu kuram temelinde açıklanabilen endofenotipik yaklaşım; nörogörüntüleme teknikleriyle elde edilebilen nörogelişimsel bozuklukların nöroanatomik ve nörofizyolojik özelliklerini, bozukluğun genetik alt yapısı ile davranışsal özellikleri arasında köprü kurabilmek için ara bir seviye olarak kullanmayı önerir (Kendler ve Neale, 2010). Çünkü genotip ile fenotip arasında doğrudan bir ilişki söz konusu olamaz. Genetik alt yapılanma çevresel faktörlerin de etkisiyle endofenotipin şekillenmesini sağlayarak fenotipte dolaylı etki yaratabilmektedir (Fisher ve Francks, 2006).

Literatürde, özgül dil bozukluğu gibi nörogelişimsel temellere sahip bozuklukların altında yatan mekanizmaları açıklamak için endofenotipik yaklaşımı benimseyen ancak farklı

terminolojiler kullanan araştırmacılar mevcuttur: Klee ve Stoke (2011), Dil Gelişiminin Multifaktöriyel Modeli (The Multifactorial Model of Language Development); Bishop ve Snowling (2004) ise, gözlemlenen davranış, bilişsel süreçler, nörobiyoloji, genetik ve çevresel faktörlerin ilişkisi dahilinde özgül dil bozukluğunun nedenlerini incelemiştir. Benzer şekilde bu derleme makalesinde, Klee ve Stoke (2011) ve Bishop ve Snowling (2004) modellerinde sunulan prensip, gelişimsel disleksinin altında yatan mekanizmaları açısından yorumlanarak, gelişimsel disleksiye endofenotipik yaklaşım modeli sunulmuştur. Şekil 1, genotip, endofenotip ve fenotip arasındaki ilişkiyi özetleyen modeli görselleştirmektedir.



Şekil 1. Gelişimsel disleksiye endofenotipik yaklaşım. Klee & Stokes'tan (2011) uyarlanmıştır. Çift yönlü ok, karşılıklı ilişkiyi; tek yönlü ok: tek yönlü ilişkiyi; tek yönlü kesik çizgili ok, dolaylı ve tek yönlü ilişkiyi temsil etmektedir.

Bu model çerçevesinde genotip ve çevresel faktörler başlangıç noktası olarak kabul edilmektedir. Yukardan aşağıya gelişimsel etki incelenirken, basamaklar arası karşılıklı, tek yönlü ve dolaylı dinamik ilişkilerin önemi göz ardı edilmemiştir. Bu modele göre gelişimsel disleksi birbiriyle zincirleme nedensel ilişkili nörojenetik, nörobiyolojik ve nörobilişsel olmak üzere üç boyuta sahip bir nörogelişimsel bozukluktur: (1) Nörojenetik Boyut (Genotip), bozukluğun genetik yatkınlık, genetik geçişlilik ve gelişimsel disleksi riski oluşturan aday gen malfarmosyonlarının beyin yapı ve işlevlerine etkisi çerçevesinde bozukluğun genetik temellerini açıklar. (2) Nörobiyolojik Boyut (Endofenotip), genetik faktörlerin, çevresel faktörlerin de etkisiyle, embriyolojik gelişim ve beyin maturasyonu sırasında nöronal göç, aksonal yapılanma ve bağlantısallık gibi nörolojik süreçleri etkileyerek beyin yapı ve fonksiyonlarında neden olduğu bozuklukları açıklar. (3) Nörobilişsel Boyut (Fenotip) ise, beyin yapı ve fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkan bilişsel, duyuşsal ve dilsel becerilerdeki bozukluğun yol açtığı okuma problemlerini açıklar. İlerleyen bölümde, Şekil 1'de özetlenen modelin sırasıyla, nörojenetik, nörobiyolojik ve nörobilişsel teorik temelleri alanyazından ilgili çalışmalar sunularak anlatılmıştır.

Gelişimsel disleksinin nörojenetik temelleri

Aile ve ikiz çalışmaları ile moleküler genetik analizleri gelişimsel disleksinin genetik temellerini inceleyen başlıca metotlardır. Aile ve ikiz çalışmaları yatkınlık ve kalıtsallık risk faktörlerini incelemektedir. Bu çalışmalara göre, gelişimsel disleksi kalıtsallık yüzdeleri, tek yumurta ikizlerinde yaklaşık %68; birinci dereceden etkilenen akrabalara sahip bireylerde ise yaklaşık %40-60 olarak raporlanmıştır (Finucci ve Cilds, 1983; Grigorenko, 2004; Vogler, DeFeri ve Decker, 1985).

Moleküler genetik analizleri ise, gelişimsel disleksi ilişkili risk alellerinin (belirli bir genin alternatif hallerinden her birinin) lokuslarını (kromozomal bölgelerini) saptamaktadır

(Fisher ve Francks, 2006). Genom boyu ilişkilendirme analizleri (Genome-wide linkage analysis) gelişimsel disleksi şüphesi olan kromozomlardaki lokusları tayin etmektedir. Takip eden ilişkisellik çalışmaları belirlenen lokus üzerine odaklanarak gelişimsel disleksi fenotip ve endofenotipleri ile belirli risk alelleri arasındaki ilişki olasılığını analiz etmektedir (Fisher ve Francks, 2006). Bu çalışmalar dahilinde literatürde, sekiz farklı kromozomda (kromozom 1, 2, 3, 6, 15, 18 ve X) dokuz gelişimsel disleksi aday lokasyonu (DYX1- DYX9) ve on bireysel aday gen (DYX1C1, KIAA0319, KIAA0319L, DCDC2, C2ORF3, MRPL19, ROBO1, FAM176A, NRSN1 ve FMR1) raporlanmıştır (Becker ve ark., 2017; Carrion-Castillo, Franke ve Fisher, 2013; Fisher ve Francks, 2006; Mascheretti ve ark., 2017; Scerri ve Schulte-Körne, 2010).

Vurgulamak gerekir ki, yukarıda sözü geçen gelişimsel disleksi aday genlerinden hiçbiri "okuma geni" ya da "disleski geni" olarak yorumlanmamalıdır. Genotip ile fenotip arasında direkt ilişkiyi araştıran moleküler genetik çalışmaları, karmaşık ve negatif sonuçlar doğurabileceği açısından eleştirilmektedir (Fisher ve Francks, 2006). Çünkü okuma becerileri gibi fenotipler karmaşık poligenetik temellere sahip becerilerdir. Tek bir genin tek bir fenotipi ortaya çıkarması mümkün değildir. Nöronal göç, embriyolojik gelişim ve beyin maturasyonu sırasında birçok genetik değişken aktif rol oynamaktadır. Öte yandan, gen ile fenotip arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Bu ilişki, poligenetik ve çevresel değişkenlerden, genler arası ve genetik ile çevre arası ilişkilerden etkilenmektedir (Bishop, 2009; Fisher ve Francks, 2006). Genler, çevresel faktörlerin de etkisiyle beyin gelişimi ve yapısına etki ederek; nöronal göç, aksonal yapılanma ve bağlantısallık gibi nöronal aktiviteler aracılığıyla davranışları dolaylı olarak düzenleyebilirler (Bishop, 2009; Fisher ve Francks, 2006). Bu bağlamda, endofenotipik yaklaşımı benimseyen ve nörogörüntüleme yöntemleri ile genetik analizleri birleştiren çalışmalar gelişimsel disleksinin nörojenetik temellerini araştırmada alternatif ve güvenilir bir yöntem olarak önem kazanmaktadır.

Moleküler genetik-nörogörüntüleme çalışmalarında, gelişimsel disleksi endofenotipleri ile tutarlı olarak tekrarlayan sonuçlar gösteren aday gen risk alelleri DYX1C1, KIAA0319, ROBO1 ve DCDC2 genlerine ait risk alelleridir (Marino ve ark., 2014; Mascheretti ve ark., 2013; Scerri ve Schulte-Körne, 2010). Çok sayıda çalışmada, bu genlere ait risk alellerinin beyindeki okuma alanlarındaki yapı ve fonksiyonel farklılıklarla ve dolayısıyla okuma problemleri gibi gelişimsel disleksi fenotipleriyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (Darki ve ark., 2012; Marino ve ark., 2014; Meng ve ark., 2005; Scerri ve ark., 2011). Darki ve arkadaşları (2012), DYX1C1, KIAA0319 ve DCDC2 gen risk alellerinin sol temporoparietal bölge, middle temporal girus ve inferior parietal lop ile korpus kallozumun posterior kısımlarında, bu risk alellerinden etkilenen bireylerde yapısal anomalilere neden olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, sol temporoparietal korteks, middle temporal girus ve inferior parietal loptaki bu yapısal farklılıkların, gelişimsel disleksili bireylerde fonolojik işleme ve işleyen bellek bozukluğu ile anlamlı ilişkisi raporlanmıştır (Darki ve ark., 2012; Landi ve ark., 2013). Benzer olarak, Mariona ve arkadaşları (2014), DYX1C1 ve DCDC2 geni risk alellerinin sol arkuat fasikulus (AF), inferior longitudinal fasikulus (ILF) ve bilateral inferior frontal oksipital fasikulus (IFOF) ile korpus kallozum düşük beyaz madde indeksi ile anlamlı ilişkisini raporlamışlardır. Bununla birlikte, bu kortikal yapısal farklılıkların işleyen bellek problemleri ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, Giraud ve Ramus (2013) tarafından, aday risk alellerinin anormal beyin osilasyonuna neden olabileceği ve anormal osilasyonun fonetik becerileri etkileyebileceği raporlanmıştır.

Bununla birlikte, genetik temelli hayvan çalışmaları, gelişimsel disleksi aday genlerinin embriyolojik gelişim, nöronal göç ve merkezi sinir sistemi gelişiminde rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (Tammimies ve ark., 2013). Aday gen kromozomal bozuklukların laboratuvar replikasının uygulandığı deney farelerinde yapılan boylamsal çalışmalarda, nöronal göç sırasında bozulmalar olduğu ve bu bozulmaların nöronal ektopilere

(nöronların beklenenden farklı bölgelere yerleşmesine) yol açtığı gözlemlenmiştir (Tammimies ve ark., 2013). Bu gözlemler, gelişimsel disleksili bireylerde yapılan postmortem çalışma sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir (Rosen ve ark., 2007). Buna ek olarak, genetik olarak manipüle edilen deney farelerinin davranışları incelendiğinde, uzamsal öğrenme (spatial learning), işleyen bellek ve işitsel bozukluklar gözlemlenmiştir (Threlkeld ve ark., 2007). Bu bulgular, gelişimsel disleksinin genetik temellerini güçlendirecek niteliktedir. Çünkü işleyen bellek, işitsel uyarı algılama ve görsel algı problemleri gibi fenotipler gelişimsel disleksinin temel karakteristik özellikleri olarak birçok çalışmada raporlanmıştır (Brenzitz ve Meyler, 2003; Eden ve ark., 1994; Neef ve ark., 2017; Noordenbos ve Serniclaes, 2015; Tallal, 1980; White-Schwoch ve Kraus, 2013).

Gelişimsel disleksinin nörobiyolojik temelleri

Gelişimsel disleksinin nöroanatomik ve nörofizyolojik temellerine ilk kanıtlar postmortem çalışmalardan elde edilmiştir. Postmortem çalışmalarda, gelişimsel disleksili bireylerde temporoparietal bölgede azalmış sol baskınlık (Galaburda ve Kempler, 1979) ile sol perisilvian bölgelerde nöronal ektopiler (Galaburda, Sherman, Rosen, Aboitiz ve Geschwind, 1985; Rosen ve ark., 2007) raporlamışlardır.

Teknolojik ve metodolojik gelişmeler sayesinde invazif olmayan *in vivo* (canlı dokuda) yöntemlerle beyin yapı ve fonksiyonlarının incelenmesi mümkün olmuştur. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile Elektroensefalografi (EEG) gelişimsel disleksi ile ilgili alanyazında sıklıkla kullanılan iki nörogörüntüleme yöntemleridir. Bu yöntemler sayesinde okuma süreçlerine dahil olabileceği düşünülen beyin yapı ve işlevleri hakkında sırasıyla uzamsal ve zamansal bilgi edinilebilmektedir (Ozernov-Palchik ve Gaab, 2016). MRG tekniklerinden biri olan Fonksiyonel Magnetik Rezonans (Functional Magnetic Rezonans [fMRI]) gibi işlevsel görüntüleme yöntemleri sayesinde beynin bilişsel ve duyuşsal işlem

süreçlerindeki fonksiyonları görüntülenebilmektedir. Bir diğer MRG tekniği olan Difüzyon Tensor Görüntüleme (Diffusion Tensor Imaging [DTI]) analiz yöntemleri sayesinde ise, beyindeki beyaz cevher yolaklarının yönleri, difüzyon indeksleri ve hacimsel boyutları dolaylı olarak incelenebilmektedir (Torun, 2014).

Gelişimsel disleksili bireylerde fenotipik davranışlarla birleştirilerek yapılan fMRI çalışmalarında, gelişimsel disleksili olmayan bireylere kıyasla, Broca alanının pars opercularis kısmı (Fiebach, Frederici, Müller ve von Cramon, 2002), sol temporoparietal kavşak, sol posterior superior temporal girus ve angular girus (Simos ve ark., 2002) gibi doğru okuma işlemi sırasında grafem-fonem eşlemesinden sorumlu olduğu düşünülen bölgelerde (Jobard, Crivello ve Tzourio-Mazoyer, 2003; Pugh ve ark., 2000) azalmış nöronal aktivasyon raporlanmıştır. Bu bölgeler, ortografik ile fonolojik bilginin entegrasyonundan sorumlu dorsal temporoparietal okuma ağları olarak adlandırılmaktadır (Pugh ve ark., 2000). Bu ağların, fonolojik farkındalık ve işleyen bellek becerileriyle de anlamlı ilişkisi saptanmıştır (Bishop ve Snowling, 2004; Pugh ve ark., 2000). Dolayısıyla, okuma gelişiminde bu ağların okuma öncesi dönemde gelişmesi beklenen linguistik ve bilişsel beceriler sayesinde öncelikli olarak aktif rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, bu ağlar daha önce hiç karşılaşılmamış kelimeler ile anlamsız kelimelerin okunmasında okuma gelişimi tamamlandıktan sonra da aktif rol oynamaktadır (Jobard ve ark., 2003). Gelişimsel disleksili bireylerde ise bu süreçte, bir önceki bölümde bahsedildiği üzere, beyin gelişimi sırasında risk genlerinin ilgili kortikal yapı ve işlevlerini etkilemesiyle, bu nöronal ağların sorumlu olduğu bilişsel ve linguistik becerilerde bozulma ve dolayısıyla grafem-fonem eşleyememe sonucunda doğru okuma becerileri ile anlamsız kelime okumada problemler ortaya çıkmaktadır.

Deneyimler sonucu okuma yetisinde uzmanlaşıldıkça, ortografik ile fonolojik bilginin entegrasyonu süreci yerini ortografiden direkt olarak kelimenin hızlı işleme (sight word reading) sürecine bırakır. Otomatik okuma olarak adlandırılan bu süreçte, grafemden direkt

olarak anlam merkezlerine erişim gerçekleşir. Okul öncesi dönemde hızlı otomatik isimlendirme becerilerinin ilerleyen yıllardaki otomatik okuma becerilerini yordayıcı olduğu düşünülmektedir (Manis, Seidenberg ve Doi, 1999). Sıklıkla karşılaşılan, iyi bilinen ve düzensiz ortografilere sahip kelimelerin okunmasını sağlayan bu sürecin ventral oksipitotemporal okuma ağlarında gerçekleştiği düşünülmektedir (Jobard ve ark., 2003). Bu nöronal ağ, sol oksipitotemporal korteks, fusiform girus (Cohen ve ark., 2000), Broca alanının triangular kısmı (Fiebach ve ark., 2002), inferior temporal ve posterior middle temporal girusları (Simos ve ark., 2002) kapsamaktadır (derleme için bakınız; Dehaene, 2014; Jobard ve ark., 2003; Price, 2012; Pugh ve ark., 2000). Gelişimsel disleksili bireylerde bu bölgelerde azalmış nöronal aktivasyon raporlanmıştır (Bishop ve Snowling, 2004; Raschle, Zuk, Gaab, 2012). Buna ek olarak, ilgili bölgedeki düşük aktivasyonun, gelişimsel disleksili bireylerin hızlı otomatik isimlendirme ve ortografik becerilerindeki düşük performans ile anlamlı ilişkisi belirtilmiştir (Norton, Beach ve Gabrieli, 2015).

Anterior inferofrontal bölgenin ise, üçüncü okuma nöronal ağ olabileceği düşünülmektedir (Ozernov-Palchik ve Gaab, 2016). Bu ağın okuma işlevi üzerindeki görevi hala tartışmalı olsa da okuduğunu anlama, fonolojik süreçler, leksikal ve semantik erişim, yürütücü işlevler ile dikkat ve planlama gibi üst düzey bilişsel süreçlere dahil olabileceği belirtilmiştir (Dehaene, 2014; Price, 2012). Gelişimsel disleksili bireylerde bu bölgede düşük aktivasyon ve sağ inferior frontal bölgelerde ise yüksek aktivasyon kaydedilmiştir (Aron, Robbins ve Poldrack, 2004).

Doğru ve otomatik okuma ile okuduğunu anlama sadece dorsal, ventral ve anterior kortikal işlem ağlarının yeterli aktivasyonunu değil aynı zamanda bu birbirinden uzak kortikal bölgelerin iletişimini de gerektirir. Bu bağlamda, kortikal bölgeler arasında iletişimi sağlayan beyaz cevher yolakları görüntüleme çalışmaları, okuma ve gelişimsel disleksinin altında yatan mekanizmaları anlamak için büyük önem taşımaktadır (Vandermosten, Boets, Wouters ve

Ghesquière, 2012). Gelişimsel disleksili bireylerde yapılan DTI çalışmalarında, Broca alanının pars opercularis kısmını sol temporoparietal kavşağa bağladığı düşünülen sol AF (Vandermosten, Boets, Poelmans ve ark., 2012), benzer şekilde dorsal ve anterior bölgeleri bağlayan sol superior longitudinal fasikulus (SLF), oksipital ve inferior frontal bölgeleri bağlayan sol IFOF ve ventral ve anterior bölgeleri bağlayan sol ILF ile hemisferler arası temporal, parietal ve oksipital bağlantıları sağlayan korpus kallozumda difüzyon indeksinin gelişimsel disleksili olmayan bireylere göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (Saygın ve ark., 2013; Vandermosten, Boets, Wouters ve ark., 2012; Vandermosten, Boets, Poelmans, ve ark., 2012). Ayrıca, düşük sol AF ve SLF difüzyon indeksinin düşük fonolojik farkındalık becerileriyle anlamlı ilişkili; düşük sol IFOF difüzyon indeksinin ise, düşük ortografik işleme süreçleriyle anlamlı ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Vandermosten, Boets, Poelmans ve ark., 2012).

EEG tekniği ile görsel, işitsel ve linguistik uyaran kullanarak yapılan olay-ilişkili potansiyel (Event-related Potential [ERP]) çalışmalarında gelişimsel disleksili ve risk taşıyan bireylerde, normale kıyasla daha uzun latanslar ve düşük amplitüdüler kaydedilmiştir (Shaul, 2008). N1, P2, N2 ve Eşleşmeyen Negativite (Mismatch negativity) ERP komponentleri gelişimsel disleksi çalışmalarında sıklıkla çalışılan komponentlerdir (Breznitz ve Meyler, 2003; Espy, Molfese, Molfese ve Modling, 2004; Guttorm, Leppanen, Richardson ve Lyytinen, 2001; van der Leij ve ark., 2013).

Gelişimsel disleksinin nörobilişsel temelleri

Akıcı okuma ve okuduğunu anlama, görsel ve işitsel işleme gibi duyuşal süreçler ile dil, yürütücü işlevler, dikkat ve metabiliş gibi bilişsel işlevlerin entegrasyonunu gerektirir. Akıcı okuma doğru, otomatik ve prozodik okuma olmak üzere üç; okuduğunu anlama ise yüzeyel ve çıkarımsal okuma olmak üzere iki boyutta ele alınır (Seçkin-Yılmaz, 2017).

Okuma gelişimi doğru okuma ile başlar. Okuma deneyimleri artıkça otomatik ve prozodik okuma gelişir. Doğru okuma, okul öncesi dönemde gelişmesi beklenen fonolojik işleme becerilerinin (fonolojik farkındalık, fonolojik işleyen bellek ve hızlı otomatik isimlendirme) üzerine kurulur. Bu sayede, grafem-fonem eşlemesi yapılarak kelime tanıma gerçekleşir. Harflerin görsel temsillerini tanımada, görsel işleme, dikkat ve hafıza; prozodik okumada ise, işitsel algı ve işleme ile dilin prozodik bileşenleri dahil olur.

Otomatik okuma, yine okul öncesi dönemde gelişmesi beklenen hızlı otomatik isimlendirme ve hızlı işitsel-görsel işleme becerilerine dayanır. Ayrıca, akıcı okuma, genel bilişsel süreçler ile işleyen bellek, dikkat ve temporal senkronizasyon süreçlerini de içerir. Okuduğunu anlama ise, morfolojik, semantik ve sentaktik ipuçları ve bağlamdan yararlanarak çıkarım yapma ve akıl yürütme ile üst seviye anlama ve metabiliş süreçlerini kapsar (Breznitz, 2006; Dehaene, 2014). Tüm bunlar okumanın dilsel, duyuşsal ve bilişsel temellerine işaret eder (Şekil 1). Bu bağlamda, fenotipik özellikleri okuma gelişimi ve süreçlerinde problemler olan gelişimsel disleksinin nörobilişsel temellerini, okul öncesi dil becerileri, duyuşsal işleme ve bilişsel beceriler olmak üzere üç başlıkta incelemek doğru olacaktır.

Okul öncesi dil becerileri

Fonolojik farkındalık ve hızlı otomatik isimlendirme becerileri okul öncesi gelişimsel disleksi riskini yordayıcı fenotiplerdir (Kargın ve ark., 2017; Lyytinen ve ark., 2005; Ozernov-Palchik ve Gaab, 2016; Rescorla, 2002; 2005; van der Leij ve ark., 2013).

Fonolojik farkındalık becerileri, fonemlerin heceleri, hecelerin kelimeleri ve kelimelerin cümleleri oluşturduğunun anlaşılması ve fonemleri manipüle edebilme (fonem ekleme, çıkarma, aynı fonemle başlayan kelime bulma, kafiyeli olanı bulma vb.) becerisidir (Breznitz, 2006). Bu beceri sayesinde, belirli bir fonemin sahip olduğu ses ile karşılık gelen harfin ortografik bilgisi arasında bağ kurularak kelime tanınır ve doğru okunur. Zayıf

fonolojik farkındalık becerilerine sahip olmanın gelişimsel disleksinin erken dönem işareti olabileceği vurgulanmaktadır (Bishop ve Snowling, 2004). Okul öncesi dönemde zayıf fonolojik farkındalık becerilerine ve birincil dereceden gelişimsel disleksili aile ferdine sahip çocukların, okul döneminde akıcı okumada problemler yaşadıkları tespit edilmiştir (Scarborough, Dobric ve Hager; 1991). Diğer taraftan, alıcı ve ifade edici dil bozukluğuna sahip çocukların okul döneminde okuma problemleri yaşadıkları belirtilmiştir (Bishop ve Snowling, 2004; Lyytinen ve ark., 2005; Rescorla, 2002; 2005). Bu durum, dil becerileri ile okuma becerileri arasındaki zincirleme ilişkinin bir göstergesi olarak yorumlanabilmektedir.

Hızlı otomatik isimlendirme becerileri; nesne, harf, renk gibi görsel olarak sıralanmış uyarınları isimlendirme hızıdır (Wolf ve Denkla, 2005). Görsel uyarının otomatik işlemlenmesini ve sözel olarak ifade edilme hızını ölçtüğü için, okumanın boyutlarından olan otomatik okuma becerisini yordayıcı olduğu düşünülmektedir (Norton ve Wolf, 2012). Okuma becerilerinde ustalaşıldıkça, okumanın grafem-fonem eşlemesini sağlayan fonolojik farkındalık becerileri ile olan ilişki azalarak, hızlı otomatik isimlendirme ile ilişkisi artmaktadır. Çünkü akıcı okuma, kelimenin otomatik ve bütüncül tanınmasını gerektirir (Seçkin-Yılmaz, 2017). Okul öncesi dönemde hızlı otomatik isimlendirme becerilerinde problemlere sahip çocukların okul döneminde gelişimsel disleksi tanısı aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Norton ve Wolf, 2012).

Duyusal işleme

Fonolojik farkındalık becerilerindeki bozukluğun temelinde hızlı işitsel işleme problemi olabileceği öne sürülmüştür. Özellikle, gelişimsel disleksili bireylerin konuşma sesi uyarınları arasındaki ani akustik değişimleri ayırt etmede problem yaşayabilecekleri birçok çalışmada belirtilmiştir (Neef ve ark., 2017; Noordenbos ve Serniclaes, 2015; Tallal, 1980; White-Schwoch ve Kraus, 2013). Ancak, hızlı işitsel işleme becerilerinin okuma süreçleri

ve gelişimsel disleksi ile ilişkisi halen tartışmalara açıktır (Bishop ve Snowling, 2004). Buna ek olarak, hızlı otomatik isimlendirme becerileriyle ilişkili olarak, gelişimsel disleksili bireylerde hızlı görsel işleme ile görsel-uzamsal işleme problemi olabileceği belirtilmiştir (Breznitz ve Meyler, 2003; Eden ve ark., 1994).

Bilişsel beceriler

Gelişimsel disleksi tanısı alan ve risk taşıyan bireylerde işleyen bellek problemleri sıklıkla raporlanmıştır (Bishop ve Snowling, 2004; Savage, Lavers, Pillay, 2007; Swanson ve ark., 2009). Bilginin geçici olarak akılda tutulması ve yeniden organize edilerek kullanılmasını sağlayan işleyen bellek, Baddeley'in (2012) modeline göre, fonolojik işleyen bellek, görsel-uzamsal işleme ve epizodik bellek olarak üçe ayrılır. Her biri diğer yürütücü işlevler ve üst seviye planlama, dikkat ve mantık yürütme gibi bilişsel süreçlerle bağlantı içindedir. Fonolojik işleyen bellek, sözel bilgiyi, geçici olarak depolama ve manipüle etmeyi sağlar (Baddeley, 2012). Bu bağlamda, yukarıda bahsi geçen fonolojik farkındalık becerileriyle yakından ilgilidir. Benzer şekilde, görsel bilginin geçici depolanmasını ve manipülasyonunu sağlayan görsel-uzamsal işleminin de hızlı otomatik isimlendirme becerilerine zemin hazırladığı düşünülebilir. Epizodik bellek ise, bu iki sistemde işlenen geçici bilgiyi, dikkat, uzun süreli hafıza ve dil işleme gibi süreçlerle ilişkilendirir. Bu bağlamda, işleyen belleğin okuma süreçlerindeki rolü, fonolojik farkındalık ve hızlı otomatik isimlendirme becerilerini gerçekleştirmek ve desteklemek olarak yorumlanabilmektedir. Ancak bu yorumu destekleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Öte yandan, işleyen bellek ve yürütücü işlevlerdeki problemler, özgül dil bozukluğunun altında yatan etmenlerle ilişkilendirilmektedir (Bishop ve Snowling, 2004). Bu durum, iki nörogelişimsel bozukluğun altta yatan mekanizmaları açısından benzerliklerini gösterirken, dil becerileri ile okuma ve bilişsel becerilerin yakın ilişkisini vurgulamaktadır.

İşleyen bellek problemlerine ek olarak, gelişimsel disleksili bireylerde, düşünmeyi düşünme, bilgiyi öğrenme yollarını planlama, öğrenme basamaklarını anlama ve düzenleme ile bilgiyi sentezleme gibi metabilşsel süreçlerde de problemler olduğu belirtilmiştir (Furnes ve Norman, 2015; Melekoğlu ve Sak, 2018).

Sonuç

DSM 5'te gelişimsel disleksi, genetik ve çevresel faktörlerin beyin gelişimini etkileyerek beynin sözel ve sözel olmayan bilgileri etkili ve doğru işleme becerisinde bozukluklara yol açması; dolayısıyla bireyin yaşadığı kültüre ait semboller sistemini öğrenmede ısrar eden problemlerin bir nedeni olarak kavramlaştırılmıştır (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013). Bu görüş, gelişimsel disleksinin genetik, nörolojik ve bilişsel boyutlarına bütüncül yaklaşımı benimseyen endofenotipik yaklaşımı desteklemektedir. Bu yaklaşıma göre, gelişimsel disleksi birbiriyle karşılıklı ve zincirleme nedensel ilişkili genotipik, endofenotipik ve fenotipik özellikler çerçevesinde ele alınmalıdır (Şekil 1).

Gelişimsel disleksinin genotipik özellikleri, moleküler genetik çalışmaları bulgularına göre embriyolojik gelişim, nöronal göç ve aksonal büyüme gibi nöronal aktiviteleri etkileyerek beyin gelişimi ve yapılanmasına etki eden gelişimsel disleksi risk alelleridir. Endofenotipik özellikleri, beyin görüntüleme çalışma bulgularına göre, dorsal, ventral ve anterior okuma nöronal ağlarının yapı ve işlevlerindeki bozukluklardır. Fenotip özellikleri ise, bu nöronal ağların sorumlu olduğu fonolojik farkındalık becerileri, hızlı otomatik isimlendirme gibi dil; işitsel ve görsel işleme gibi duyuşsal; işleyen bellek, yürütücü işlevler ve metabilş gibi bilişsel bozuklukların okuma boyutlarına yansımalarıdır.

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde ortaya çıkan yoruma göre; gelişimsel disleksi aday gen risk alelleri, etkilenen bireylerde nöronal göç ve embriyolojik gelişim sırasında bozukluklara neden olabilmektedir. Bu bozukluklar, okuma süreçlerinde rol oynayan

beyin ağ organizasyonunda, çevresel faktörlerin de etkisiyle yapısal ve fonksiyonel problemlere neden olarak, fenotipte okuma problemleri olarak kendini göstermektedir (Darki ve ark., 2012; Marino ve ark., 2014).

Gelişimsel disleksinin resmi tanısı ilkokul 2-3. sınıflarda, okuma eğitiminin başlaması ve çocukların yaşlarına uygun eğitim almalarına rağmen zekâ performanslarına göre okuma performansları arasında tutarsızlık olması ya da en az 6 ay boyunca bozukluğun belirtilerine yönelik destek alınmasına rağmen bozukluğun ısrarla devam etmesi sonucunda konulabilmektedir (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013). Fakat okul öncesi dönemdeki müdahalenin okul dönemindeki müdahaleye göre daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Okul öncesi dönemde gelişimsel disleksi şüphesi olan çocuklara yapılan müdahalenin, okul döneminde resmi tanılanarak müdahaleye başlatılan çocuklara oranla yaklaşık olarak %50-90 daha fazla etkili olduğu bulunmuştur (Torgesen, 2000). Bu noktada, gelişimsel disleksi müdahalenin en etkili olabileceği okul öncesi dönem geçtikten sonra ancak tanılanabilmektedir. Bu durum, “Gelişimsel Disleksi Paradoksu” olarak tanımlanmaktadır (Ozernov-Palchick ve Gaab, 2016). Bu paradoks çocukların gelişimsel disleksinin akademik ve psikososyal sonuçlarıyla daha şiddetli olarak karşı karşıya gelmelerine neden olmaktadır. Gelişimsel disleksiye endofenotipik yaklaşım bu paradoksun bir çaresi olarak yorumlanabilir. Çünkü bu yaklaşım, altta yatan tüm mekanizmaların birbiriyle ve çevresel faktörler ile ilişkisinin anlaşılmasına olanak sağlamaktadır. Böylece, bilişsel, duyusal ve dil becerileri dahilinde hem erken tanılama risk faktörlerinin belirlenmesinde, hem de nörojenetik, nörobiyolojik ve nörobilişsel kanıtlar ışığında daha etkili ve doğru tarama, tanılama ve müdahale yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda bu yaklaşım, gelişimsel disleksi gibi diğer nörogelişimsel bozuklukların nedenlerinin ve risk faktörlerinin anlaşılmasında da benzer kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., Text Revision). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(4), 170-177.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*, 63, 1-29.
- Becker, N., Vasconcelos, M., Oliveira, V., Santos, F. C. D., Bizarro, L., Almeida, R. M. D., ... & Carvalho, M. R. S. (2017). Genetic and environmental risk factors for developmental dyslexia in children: systematic review of the last decade. *Developmental Neuropsychology*, 42(7-8), 423-445.
- Bishop, D. V. (2009). Genes, cognition, and communication. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156(1), 1-18.
- Bishop, D. V., & Snowling, M. J. (2004). Developmental dyslexia and specific language impairment: Same or different? *Psychological Bulletin*, 130(6), 858.
- Boets, B., de Beeck, H. P. O., Vandermosten, M., Scott, S. K., Gillebert, C. R., Mantini, D., ... & Ghesquière, P. (2013). Intact but less accessible phonetic representations in adults with dyslexia. *Science*, 342(6163), 1251-1254.
- Breznitz, Z., & Meyler, A. (2003). Speed of lower-level auditory and visual processing as a basic factor in dyslexia: Electrophysiological evidence. *Brain and Language*, 85(2), 166-184.
- Breznitz, Z. (2006). *Fluency in reading: Synchronization of processes*. New York: Routledge.
- Carrion- Castillo, A., Franke, B., & Fisher, S. E. (2013). Molecular genetics of dyslexia: an overview. *Dyslexia*, 19(4), 214-240.
- Cohen, L., Dehaene, S., Naccache, L., Lehéricy, S., Dehaene-Lambertz, G., Hénaff, M. A., & Michel, F. (2000). The visual word form area Spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. *Brain*, 123(2), 291-307.

- Darki, F., Peyrard-Janvid, M., Matsson, H., Kere, J., & Klingberg, T. (2012). Three Dyslexia Susceptibility Genes, *DYX1C1*, *DCDC2*, and *KIAA0319*, Affect Temporo-Parietal White Matter Structure. *Biological Psychiatry*, 72(8), 671-676.
- Dehaene, S. (2014). Reading in the Brain Revised and Extended: Response to Comments. *Mind & Language*, 29, 320-335.
- Démonet, J. F., Taylor, M. J., & Chaix, Y. (2004). Developmental dyslexia. *The Lancet*, 363(9419), 1451-1460.
- Eden, G. F., Stein, J. F., Wood, H. M., & Wood, F. B. (1994). Differences in eye movements and reading problems in dyslexic and normal children. *Vision Research*, 34(10), 1345-1358.
- Espy, K. A., Molfese, D. L., Molfese, V. J., & Modglin, A. (2004). Development of auditory event-related potentials in young children and relations to word-level reading abilities at age 8 years. *Annals of Dyslexia*, 54(1), 9-38.
- Fiebach, C., Friederici, A., Müller, K., ve Cramon, D. V. (2002). fMRI evidence for dual routes to the mental lexicon in visual word recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(1), 11-23.
- Finucci, J. M., & Cilds, B. (1983). Dyslexia: family studies. In *Genetic Aspects of Speech and Language Disorders*. New York: Academic Press; 157-167.
- Fisher, S. E., & Francks, C. (2006). Genes, cognition and dyslexia: learning to read the genome. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(6), 250-257.
- Fletcher, J. M., & Vaughn, S. (2009). Response to Intervention: Preventing and Remediating Academic Difficulties. *Child Developmental Perspectives*, 3(1), 30-37.
- Furnes, B., & Norman, E. (2015). Metacognition and reading: Comparing three forms of metacognition in normally developing readers and readers with dyslexia. *Dyslexia*, 21(3), 273-284.
- Galaburda, A. M., & Kemper, T. L. (1979). Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: a case study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 6(2), 94-100.
- Galaburda, A. M., Sherman, G. F., Rosen, G. D., Aboitiz, F., & Geschwind, N. (1985). Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 18(2), 222-233.

- Giraud, A. L., & Ramus, F. (2013). Neurogenetics and auditory processing in developmental dyslexia. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(1), 37-42.
- Gori, S., & Facoetti, A. (2015). How the visual aspects can be crucial in reading acquisition: The intriguing case of crowding and developmental dyslexia. *Journal of Vision*, 15(1), 8-8.
- Gottlieb, G. (2007). Probabilistic epigenesis. *Developmental Science*, 10(1), 1-11.
- Görgün, B. (2018). Özel öğrenme güçlüğünün tanılanması. *Öğrenme Güçlüğü ve Özel Yetenek* (2. baskı) içinde (s. 54-76). Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık.
- Grigorenko, E. L. (2004). Genetic bases of developmental dyslexia: A capsule review of heritability estimates. *Enfance*, 56(3), 273-288.
- Guttorm, T. K., Leppänen, P. H., Richardson, U., & Lyytinen, H. (2001). Event-related potentials and consonant differentiation in newborns with familial risk for dyslexia. *Journal of Learning Disabilities*, 34(6), 534-544.
- Jobard, G., Crivello, F., & Tzourio-Mazoyer, N. (2003). Evaluation of the dual route theory of reading: a metaanalysis of 35 neuroimaging studies. *Neuroimage*, 20(2), 693-712.
- Kargın, T., Güldenoğlu, B., & Ergül, C. (2017). Anasınıfı çocuklarının erken okuryazarlık beceri profili: Ankara örnekleme. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Dergisi*, 18(01), 61-87.
- Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2010). Endophenotype: a conceptual analysis. *Molecular Psychiatry*, 15(8), 789-797.
- Klee, T., & Stokes, S. F., (2011). Language development. In *Child psychology and psychiatry: framework for practice* (2nd ed.) (pp. 45-50). Chichester: Wiley-Blackwell.
- Kovelman, I., Norton, E. S., Christodoulou, J. A., Gaab, N., Lieberman, D. A., Triantafyllou, C., ... & Gabrieli, J. D. (2012). Brain basis of phonological awareness for spoken language in children and its disruption in dyslexia. *Cerebral Cortex*, 22(4), 754-764.
- Landi, N., Frost, S. J., Mencl, E. W., Preston, J. L., Jacobsen, L. K., Lee, M., Yrigollen, C... & Grigorenko, E. (2013). The COMT Val/Met polymorphism is associated with reading-related skills and consistent patterns of functional neural activation. *Developmental Science*, 16, 13-23.

- Lyytinen, P., Eklund, K., & Lyytinen, H. (2005). Language development and literacy skills in late-talking toddlers with and without familial risk for dyslexia. *Annals of Dyslexia*, 55(2), 166-192.
- Manis, F. R., Seidenberg, M. S., & Doi, L. M. (1999). See Dick RAN: Rapid naming and the longitudinal prediction of reading subskills in first and second graders. *Scientific Studies of Reading*, 3(2), 129-157.
- Marino, C., Scifo, P., Della Rosa, P. A., Mascheretti, S., Facoetti, A., Lorusso, M. L., ... & Perani, D. (2014). The DCDC2/intron 2 deletion and white matter disorganization: Focus on developmental dyslexia. *Cortex*, 57(2014), 227-243.
- Mascheretti, S., Bureau, A., Battaglia, M., Simone, D., Quadrelli, E., Croteau, J., ... & Marino, C. (2013). An assessment of gene- by- environment interactions in developmental dyslexia- related phenotypes. *Genes, Brain, and Behavior*, 12(1), 47-55.
- Mascheretti, S., De Luca, A., Trezzi, V., Peruzzo, D., Nordio, A., Marino, C., & Arrigoni, F. (2017). Neurogenetics of developmental dyslexia: from genes to behavior through brain neuroimaging and cognitive and sensorial mechanisms. *Translational Psychiatry*, 7(1), 1-15.
- Melekoğlu, M. A. & Sak, U. (2018). *Öğrenme güçlüğü ve özel yetenek* (2. baskı). Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık.
- Meng, H., Smith, S. D., Hager, K., Held, M., Liu, J., Olson, R. K., ... & Gruen, J. R. (2005). DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(47), 17053-17058.
- Neef, N. E., Schaadt, G., & Friederici, A. D. (2017). Auditory brainstem responses to stop consonants predict literacy. *Clinical Neurophysiology*, 128(3), 484-494.
- Nelson, J. M. (2015). Examination of the double-deficit hypothesis with adolescents and young adults with dyslexia. *Annals of Dyslexia*, 65(3), 159-177.
- Nicolson, R. I., Fawcett, A. J., & Dean, P. (2001). Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis. *Trends in Neurosciences*, 24(9), 508-511.
- Noordenbos, M. W., & Serniclaes, W. (2015). The categorical perception deficit in dyslexia: A meta-analysis. *Scientific Studies of Reading*, 19(5), 340-359.

- Norton, E. S., Beach, S. D., & Gabrieli, J. D. (2015). Neurobiology of dyslexia. *Current Opinion in Neurobiology*, 30(2015), 73-78.
- Norton, E. S., Black, J. M., Stanley, L. M., Tanaka, H., Gabrieli, J. D., Sawyer, C., & Hoefft, F. (2014). Functional neuroanatomical evidence for the double-deficit hypothesis of developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, 61(2014), 235-246.
- Norton, E. S., & Wolf, M. (2012). Rapid automatized naming (RAN) and reading fluency: Implications for understanding and treatment of reading disabilities. *Annual Review of Psychology*, 63(2012), 427-452.
- Ozernov- Palchik, O., & Gaab, N. (2016). Tackling the ‘dyslexia paradox’: reading brain and behavior for early markers of developmental dyslexia. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 7(2), 156-176.
- Pennington, B. F. (2006). From single to multiple deficit models of developmental disorders. *Cognition*, 101(2), 385–413.
- Peterson, R. L., & Pennington, B. (2015). Developmental Dyslexia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 11(2015), 283–307.
- Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *Neuroimage*, 62(2), 816-847.
- Pugh, K. R., Mencl, W. E., Jenner, A. R., Katz, L., Frost, S. J., Lee, J. R., ... & Shaywitz, B. A. (2000). Functional neuroimaging studies of reading and reading disability (developmental dyslexia). *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6(3), 207-213.
- Ramus, F. (2001). Outstanding questions about phonological processing in dyslexia. *Dyslexia*, 7(4), 197-216.
- Ramus, F. (2003). Developmental dyslexia: specific phonological deficit or general sensorimotor dysfunction? *Current Opinion in Neurobiology*, 13(2), 212-218.
- Raschle, N. M., Zuk, J., & Gaab, N. (2012). Functional characteristics of developmental dyslexia in left-hemispheric posterior brain regions predate reading onset. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(6), 2156-2161.
- Rescorla, L. (2002). Language and reading outcomes to age 9 in late-talking toddlers. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 45(2), 360-371.

- Rescorla, L. (2005). Age 13 language and reading outcomes in late-talking toddlers. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 48(2), 459-472.
- Rochelle, K. S., & Talcott, J. B. (2006). Impaired balance in developmental dyslexia? A meta-analysis of the contending evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(11), 1159-1166.
- Rosen, G. D., Bai, J., Wang, Y., Fiondella, C. G., Threlkeld, S. W., LoTurco, J. J., & Galaburda, A. M. (2007). Disruption of neuronal migration by RNAi of *Dyx1c1* results in neocortical and hippocampal malformations. *Cerebral Cortex*, 17(11), 2562-2572.
- Saygin, Z. M., Norton, E. S., Osher, D. E., Beach, S. D., Cyr, A. B., Ozernov-Palchik, O., ... & Gabrieli, J. D. (2013). Tracking the roots of reading ability: white matter volume and integrity correlate with phonological awareness in prereading and early-reading kindergarten children. *Journal of Neuroscience*, 33(33), 13251-13258.
- Saksida, A., Iannuzzi, S., Bogliotti, C., Chaix, Y., Démonet, J. F., Bricout, L., ... & George, F. (2016). Phonological skills, visual attention span, and visual stress in developmental dyslexia. *Developmental Psychology*, 52(10), 1503.
- Savage, R., Lavers, N., & Pillay, V. (2007). Working memory and reading difficulties: What we know and what we don't know about the relationship. *Educational Psychology Review*, 19(2), 185-221.
- Scarborough, H. S., Dobrich, W., & Hager, M. (1991). Preschool literacy experience and later reading achievement. *Journal of Learning Disabilities*, 24(8), 508-511.
- Scerri, T. S., Morris, A. P., Buckingham, L. L., Newbury, D. F., Miller, L. L., Monaco, A. P., ... & Paracchini, S. (2011). DCDC2, KIAA0319 and CMIP are associated with reading-related traits. *Biological Psychiatry*, 70(3), 237-245.
- Scerri, T. S., & Schulte-Körne, G. (2010). Genetics of developmental dyslexia. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19(3), 179-197.
- Seçkin-Yılmaz, Ş. (2017). *Okumada Güçlüğü Olan ve Olmayan Öğrencilerin Dil Becerilerinin Karşılaştırılması*. Yayınlanmamış doktora tezi. Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Shaul, S. (2008). Event-related potentials (ERPs) in the study of dyslexia. In *Brain research in language. Literacy Studies* (pp. 51-92). Boston: Springer.

- Shaywitz, S. E., Fletcher, J. M., Holahan, J. M., Shneider, A. E., Marchione, K. E., Stuebing, K. K., ... & Shaywitz, B. A. (1999). Persistence of dyslexia: The Connecticut longitudinal study at adolescence. *Pediatrics*, *104*(6), 1351-1359.
- Simos, P. G., Breier, J. I., Fletcher, J. M., Foorman, B. R., Castillo, E. M., & Papanicolaou, A. C. (2002). Brain mechanisms for reading words and pseudowords: an integrated approach. *Cerebral Cortex*, *12*(3), 297-305.
- Snowling, M. J. (2000). *Dyslexia: a Cognitive-Developmental Perspective*. Cambridge, MA, US: Basil Blackwell.
- Stein, J. (2018). What is developmental dyslexia? *Brain Sciences*, *8*(2), 26-39.
- Stein, J., & Walsh, V. (1997). To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia. *Trends in Neurosciences*, *20*(4), 147-152.
- Szenkovits, G., Darma, Q., Darcy, I., & Ramus, F. (2016). Exploring dyslexics phonological deficit II: phonological grammar, *First Lang*. *36*(3), 316-337.
- Swanson, H. L., Zheng, X., & Jerman, O. (2009). Working memory, short-term memory, and reading disabilities: A selective meta-analysis of the literature. *Journal of Learning Disabilities*, *42*(3), 260-287.
- Tallal, P. (1980). Auditory temporal perception, phonics, and reading disabilities in children. *Brain and Language*, *9*(2), 182-198.
- Tammimies, K., Vitezic, M., Matsson, H., Le Guyader, S., Bürglin, T. R., Öhman, T., ... & Tapia-Páez, I. (2013). Molecular Networks of DYX1C1 Gene Show Connection to Neuronal Migration Genes and Cytoskeletal Proteins. *Biological Psychiatry*, *73*(6), 583-590.
- Threlkeld, S. W., McClure, M. M., Bai, J., Wang, Y., LoTurco, J. J., Rosen, G. D., & Fitch, R. H. (2007). Developmental disruptions and behavioral impairments in rats following in utero RNAi of *Dyx1c1*. *Brain Research Bulletin*, *71*(5), 508-514.
- Torgesen, J. K. (2000). Individual differences in response to early interventions in reading: The lingering problem of treatment resisters. *Learning Disabilities Research & Practice*, *15*(1), 55-64.
- Torun. Ş. (2014). *Beşin ve Dil: İşlevsel Nöroanatomi*. İstanbul: İzlenim Sanat Yayınevi.

- van der Leij, A., Van Bergen, E., van Zuijlen, T., De Jong, P., Maurits, N., & Maassen, B. (2013). Precursors of developmental dyslexia: an overview of the longitudinal Dutch dyslexia programme study. *Dyslexia*, 19(4), 191-213.
- Vandermosten, M., Boets, B., Poelmans, H., Sunaert, S., Wouters, J., & Ghesquière, P. (2012). A tractography study in dyslexia: neuroanatomic correlates of orthographic, phonological and speech processing. *Brain*, 135(3), 935-948.
- Vandermosten, M., Boets, B., Wouters, J., & Ghesquière, P. (2012). A qualitative and quantitative review of diffusion tensor imaging studies in reading and dyslexia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(6), 1532-1552.
- Vellutino, F. R., Fletcher, J. M., Snowling, M. J., & Scanlon, D. M. (2004). Specific reading disability (dyslexia): What have we learned in the past four decades?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(1), 2-40.
- Vogler, G. P., DeFries, J. C., & Decker, S. N. (1985). Family history as an indicator of risk for reading disability. *Journal of Learning Disabilities*, 18(7), 419-421.
- White-Schwoch, T., & Kraus, N. (2013). Physiologic discrimination of stop consonants relates to phonological skills in pre-readers: a biomarker for subsequent reading ability? *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 899.
- Willcutt, E. G., Pennington, B. F., Olson, R. K., Chhabildas, N., & Hulslander, J. (2005). Neuropsychological analyses of comorbidity between reading disability and attention deficit hyperactivity disorder: In search of the common deficit. *Developmental Neuropsychology*, 27(1), 35-78.
- Willcutt, E. G., Petrill, S. A., Wu, S., Boada, R., DeFries, J. C., Olson, R. K., & Pennington, B. F. (2013). Comorbidity between reading disability and math disability: Concurrent psychopathology, functional impairment, and neuropsychological functioning. *Journal of Learning Disabilities*, 46(6), 500-516.
- Wolf, M., & Denckla, M. B. (2005). *RAN/RAS: Rapid automatized naming and rapid alternating stimulus tests*. Austin, TX: Pro-ed.