

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Fizyolojik Temelleri

Dr. Nurcihan KİRİŞ
Yrd. Doç. Dr. Seçil BİNOKAY

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik gösteren, yedi yaşından önce başlayan nöropsikiyatrik bir bozukluktur¹. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu aşırı hareketlilik, davranışı engelleme eşiğinin düşük olması, dikkati gereken yere, gereken biçimde ve sürede yönlendirememe, arkadaş ilişkilerinde ve topluma uyumda güçlük çekme ve okul başarısızlığı gibi davranışsal özellikleri içerir.

Nöropsikolojik modele göre; DEHB, frontal subkortikal devrelerdeki düzensizliğin neden olduğu bir bozukluk olarak ileri sürülmüştür^{2,3}. Bu doğrultuda değişik beyin bölgelerinin ölçümlerini içeren çok sayıda morfometrik, manyetik rezonans beyin görüntüleme (MRI) çalışmaları yapılmıştır^{4,5,6}. Yapılan çalışmalarda, DEHB olan çocukların beyinlerinde, kontrollere göre farklılıklar olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalardaki önemli bulgular şöyle özetlenebilir: DEHB olan çocukların serebral hacimleri, normal kontrollerden % 3.2 daha küçük bulunmuştur^{5,6,7}. Bu bulguda dört büyük lobun da (frontal, pariyetal, temporal ve oksipital) etkilendiği belirlenmiştir. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun anatomik hipotezinde ise, frontal lobun rolüne odaklanılmıştır. Nitekim, Mostofsky ve ark. 2002 yılında yaptığı çalışmada DEHB olan çocuklarda, kontrollere göre toplam serebral hacim içinde, frontal lobun hacminin, % 48 azaldığını göstermişler ve bu bulguyu çok sayıda araştırma desteklemiştir^{5,6,7,8,9}. Bu etkilenme sadece, frontal bölgeler için bulunmuş olup, pariyetal, temporal ya da oksipital loblarda tanınan farklılıklar bulunmamıştır⁵.

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, ADANA

Prefrontal korteks ile birlikte kaudat çekirdek ve ilişkili devreler, DEHB'nda uzun yıllar önce gösterilmiştir¹⁰. Bazal çekirdeklere giriş noktası olan kaudat çekirdek ve putameninde, DEHB olan çocuklarda kontrollere göre, hem hacim hem de asimetri farklılıkları gösterilmiştir^{11,12,13,14}. Diğer yandan, fonksiyonel görüntüleme çalışmasında DEHB olan erkek çocuklarında, normal kontrollere göre, putamende azalmış kan akımı bulunmuştur¹⁵. Ayrıca globus pallidus, DEHB olan erkek çocuklarda, önemli düzeyde küçük saptanmıştır¹¹.

Son yıllarda, DEHB'nda serebellumun rolü üzerine ilgi yoğunlaşmıştır. Serebellumun, motor hareketlerde rol almasının yanı sıra frontal lob ile bağlantılı olarak dikkat ve hareketin zamanlanmasına da katıldığı bildirilmektedir^{16,17,18,19}. Serebral kortekse benzer şekilde, DEHB'nda serebellumun MRI (Manyetik Rezonans Nörogörüntüleme) çalışmalarında, adolesan dönemde de süren daha küçük serebellar hemisferik hacim (% 6'ya varan) saptanmıştır^{20,4,6}. Daha önce yapılan çalışmalar serebellum ile ilgili en güçlü bulgu, serebellumun posteriyor inferiyor lobunun boyutunda küçülmedir^{13,4}.

Son zamanlarda yapılan çok sayıda araştırmada, DEHB olan çocukların beyaz ve gri cevherinde azalma, hem sağ hem de sol prefrontal korteks için gösterilmiştir^{8,21,9}. Diğer bir çalışmada ise, sol prefrontal kortekste daha çok beyaz cevherde; sağ prefrontal kortekste ise gri cevherde önemli düzeyde azalma olduğu ortaya konmuştur⁵. Aynı zamanda, DEHB olan çocuklarda sağ hemisferin; posteriyor singulat girus, süperiyor frontal girus, putamen ve bilateral globus pallidus bölgelerinin gri cevherinde normallere göre azalma gösterilmiştir²¹. Beyaz cevherdeki azalma ise daha çok beynin sol tarafındadır ve azalma korpus kallozumda da gösterilmiştir⁴.

1.DEHB'nda Beyin Yapısı ve İşlevleri Arasındaki İlişki

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda, normallerden farklı beyin yapılarının anlaşılması için; beyin yapısı ile işlevleri arasındaki ilişki, nöropsikolojik testlerle incelenmiştir^{22,23,24}. Genel olarak, beynin bölgesel daha küçük hacim bulgularında, DEHB semptomlarının şiddetinin arttığı

gösterilmiştir. Örneğin; daha küçük toplam serebral hacim daha ciddi dikkat problemleriyle ilişkilendirilmiştir²². Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda verilen bir görevi tamamlama performansının; prefrontal korteks, kaudat ve globus pallidus hacimleri ile pozitif ilişkisinin olduğu gösterilmiştir²⁵. Diğer taraftan prefrontal hacimler, davranış inhibisyonu gerektiren koşullar ile ilişkili iken bazal çekirdek hacimleri hem davranış kontrolü, hem de inhibisyon koşullarıyla ilişkili bulunmuştur⁴.

Görüntüleme çalışmaları dikkati çeken nokta; DEHB olan çocuklarda, boyutu küçük olarak belirtilen beyin bölgelerinin çoğunun, dikkati düzenleyen alanlar olmasıdır. Örneğin; sağ prefrontal korteks bir davranışın hazırlanmasında, ilgisiz uyaranların süzgeçten geçirilmesinde rol oynar. Kaudat çekirdek ve globus pallidusun, kortekste oluşturulan daha dikkatli tasarımlara otomatik tepkiler oluşturulmasında ve korteksin çeşitli bölgeleri arasında nörolojik girdilerin düzenlenmesinde rol aldığı ileri sürülmektedir²².

Beyin görüntüleme çalışmaları, aynı zamanda DEHB'nun patofizyolojisinde, serebellum ve korpus kallozumunda rol aldığını göstermektedir. Serebellum, muhtemelen pons ve talamusuda içeren serebellar kortikal yollar üzerinden önemli ölçüde kognitif işlevlere katılmaktadır. Korpus kallozum iki serebral hemisferin aynı tip bölümleriyle bağlantı kurmaktadır. Korpus kallozumun büyüklüğü ile kortikal nöronların sayısı ve hacminde azalma yönündeki değişiklikler, iki hemisfer arasındaki iletişimi de azaltarak, DEHB'nun kognitif ve davranışsal semptomlarının belirmesine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir^{12,20}.

Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ise, DEHB'nda görülen bozuk prefrontal-kortikal kognitif işlev ile örtüşen, prefrontal kortekste yetersiz kan akımı ya da yetersiz metabolizma olduğu gösterilmiştir^{26,27,28}. Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları tanı koymak için kullanılmamasına rağmen, DEHB'nun fizyopatolojisinde bir çok beyin bölgelerinin rol oynadığının gösterilmesinde, beyin disfonksiyonu hipotezinin test edilmesinde, yapı ve fonksiyon ilişkisinin doğrudan gösterilmesinde, en ideal yöntemi oluşturmaktadır.

Bununla birlikte, beyin görüntüleme çalışmaları DEHB'nda oluşan fronto-subkortikal yollardaki bozukluğu net bir şekilde ortaya koymaktadır. Bu çalışmaların hepsinde ortak olarak; motor kontrol, yönetici işlevler, davranışın engellenmesi ve ödül işlevlerinin altında yatan nöral devrelerde ilişkili üç subkortikal yapı (kaudat, putamen ve globus pallidus) gösterilmiştir. Davranışın düzenlenmesinde bu üç subkortikal yapıyı içeren frontal-striatal-talamik devreler, kortekse geribildirim sağlamaktadır²⁹.

DEHB'nun prefrontal hipotezine göre; dorsolateral prefrontal korteksin organizasyon, planlama, çalışma belleği (working memory) ve dikkat işlevlerinde, en önemli rolü oynadığı öne sürülmektedir³⁰. Bununla birlikte, orbital frontal kortekste bozukluğun, sosyal ilişkilerde bozuk davranış kontrolü ile dürtüsellik (impulsivite) bileşeninde rol aldığı gösterilmiştir³¹. Buna karşın, beyin görüntüleme çalışmalarında, DEHB'nda inhibisyonel kontrol gerektiren görevlerde, dorsal anterior singulat korteksin etkisinin az olduğu belirtilmiştir^{31,32}.

2. DEHB'nun Nörobiyolojisi

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun nörobiyolojisi, tam olarak anlaşılmasına rağmen, bu bozukluğun ana semptomlarının nedeninde genel olarak, dopaminerjik ve noradrenerjik sistemlerdeki dengesizlik gösterilmektedir. Bunun yanı sıra, frontal lobun daha alt merkezleri baskılayıcı etkisinin bozulduğu ya da olmadığı ve retiküler aktive edici sistemin (RAS) dikkat merkezi üzerindeki etkisinin azalmasından söz edilmektedir³⁰.

Dopamin (DA) ve dopaminden sentezlenen noradrenalinin (NA), dikkat, konsantrasyon ve bunlarla ilgili motivasyon, uyanıklık gibi diğer bilişsel işlevlerdeki önemi bilinmektedir³³. Yetmişli yıllardan beri yapılan birçok hayvan deneyi ve klinik çalışmalarla, DEHB'na dopamin ve noradrenalin kullanımındaki bozukluğun neden olduğu bulunmuştur. Örneğin; bazı hayvan deneylerinde hiperaktif ve dürtüsel davranışların katekolamin sistemindeki bozukluklardan kaynaklandığı gösterilmiştir³⁴. Ayrıca, dopaminin, DEHB'nda sorumlu olduğu düşünülen operant ödül mekanizmalarında ve çalışma

belleğinde önemli rol aldığı saptanmıştır^{35,36}. Bunların yanı sıra, dopamin işlev bozukluğunun, aşırı hareketlilik, dikkatsizlik, tik oluşumu ve kendini yaralama (self-mutilasyon) gibi davranışlara yol açabildiği bildirilmiştir. Diğer yandan, Oades³⁵ 1987 yılında, östrojenin, hiperaktivite gelişimindeki potansiyel rolü üzerine yaptığı çalışmada östrojenin, dopamin reseptör agonisti olarak etki gösterme potansiyelinin, DEHB'nun semptomlarında görülebilecek cinsiyet farklılıklarından da sorumlu olabileceğini öne sürmüştür.

3. Dopamin Hipotezi

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun temel belirtilerinin, beyindeki dopaminerjik işlev bozukluğu sonucu oluştuğu hipotezi, dört temel araştırma alanı tarafından desteklenmiştir³⁷. Bu araştırma alanlarını; DEHB belirtilerini tedavi etmede etkili ilaçların farmakolojisi, moleküler genetik, DEHB olgularıyla yapılan beyin görüntüleme araştırmaları ve DEHB'nun hayvan modeli çalışmaları oluşturmaktadır.

DEHB'nda kullanılan en etkin ajan olan psikostimulanlar, dopamin taşıyıcısını (DAT) inhibe ederek dopaminin hücre dışı konsantrasyonunu artırır. Bu şekilde DEHB'nun belirtilerinde iyileşme sağlarlar. Bu nedenle, beyinde yetersiz dopamin işlevine bağlı olarak DEHB'nun oluştuğu öne sürülmüştür³⁸. Psikostimulanlar, tonik hücre dışı dopamin düzeylerinin artışını sağlayarak, prefrontal kortekse gelen girdiyi engelleyerek ve nukleus akkumbens nöronlarındaki membran potansiyelinin salınım sıklığını azaltarak uygun uyarana yanıtın verilmesi için gerekli zamanın yaratılmasını sağlar. Böylece ilişkisel öğrenme kolaylaşır ve dış uyaranlara aşırı tepkisellik azalır³⁹.

Ortamdaki beklenmedik değişim, mezolimbik uçlardan dopamin salınımını etkiler. DEHB olan bireylerde uyarıya bağımlı fazik dopamin salınımının yetersiz oluşu, nukleus akkumbens ve dorsal striatumda yetersiz D1 reseptör modülasyonuna sebep olur. Sonuç olarak, mezolimbik dopamin sisteminin yetersiz işlevi ilişkisel öğrenmeyi bozar ve uygun davranışın pekiştirilmesini engeller^{40,41}. Mezokortikal dopamin sisteminin yetersizliği, bilişsel işlevleri ve özellikle çalışma belleğini olumsuz etkiler. Nigrostriatal dopamin sisteminin

yetersiz işlevi de karmaşık motor ödevlerin (alışkanlıkların öğrenilmesi: habit learning) öğrenilmesini bozar³⁹.

a) Düşük-Etkinlikli Dopamin Kuramı

Sagvolden ve Sergeant'ın⁴² 1998 yılındaki, Düşük-Etkinlikli Dopamin Kuramına göre, DEHB belirtileri, dopaminerjik sistemdeki yetersizliklerin bir sonucudur. Dopaminerjik sistemin *mezo-kortiko-limbik bölümü*'ndeki düşük-etkililik; dürtüselliğe, aşırı hareketliliğe ve sürdürülen dikkatte yetersizliğe neden olmaktadır. Dopaminerjik sistemin *nigro-striatal bölümü*'ndeki düşük etkililik ise; yetersiz motor kontrol, uzun tepki süresi, yetersiz tepki zamanlaması, anormal göz hareketleri, kötü el yazısı, beden bölümleri arasında koordinasyon bozukluğu gibi ekstrapiramidal belirtilere yol açmaktadır⁴³.

b) Yetersiz Glutamat-Dopamin İşlevi Hipotezi

Yetersiz dopamin işlevi hipotezinin genişletilmiş modelinde; psikostimulanlar, uyarıya bağlı olarak fazik dopamin salınımını arttırmaktadır. Bunun yanı sıra, striatumdaki (nükleus akkumbens, kaudat nükleus ve putamen) kortikal afferentlerden, glutamat salınımını inhibe eden, D4 heteroreseptörünün uyarılması ile hücre dışı dopamin düzeyini arttırmaktadır⁴⁴. Nükleus akkumbens; ventromediyal prefrontal korteks, hipokampusun subikulum bölgesi, amigdalanın bazolateral nükleusu, talamus ve mezolimbik dopamin sisteminden de üst üste örtüşen girdiler alır^{41,45}.

Prefrontal korteks amaca yönelik davranışları düzenleyen çok sayıda motor planlar üretir⁴¹. Dopaminin düzenleyici etkisi, hipokampus ve amigdalanın kolaylaştırıcı etkileriyle birlikte, en uygun motor plan nükleus akkumbenste seçilir⁴¹. Hipokampustan gelen girdilere göre nükleus akkumbensteki nöronların depolarizasyon ve hiperpolarizasyon durumu düzenlenir. Başka bir deyişle, prefrontal korteks afferentlerinin uyarımına yanıt olarak aksiyon potansiyeli oluşumu denetlenir⁴¹. Bu nedenle, hipokampus bir kapı görevi görür ve ancak nükleus akkumbens hipokampus tarafından depolarize edildiğinde, prefrontal korteksten gelen sinyal nükleus akumbense

ulaşır. Bu uyarı, daha sonra ventral palliduma, talamusun mediyodorsal nükleusuna, oradan da kortekse ulaşarak devreyi tamamlar⁴¹.

4. DEHB'nda Çifte Yolak Modeli

Son yıllarda DEHB'nun oluşumu, davranışı engelleme modeliyle açıklanmaktadır. Bu modele göre; fronto-dorsal-striatal devrelerde ve ilişkili mezokortikal dopaminerjik dallardaki bozukluğun, davranışı inhibe edici kontrolde yetersizliğe neden olduğu öne sürülmektedir. Daha sonra, bu modele alternatif olarak "basit motivasyonel model" öne sürülmüştür. Bu modelde; özellikle nükleus akumbens olmak üzere ventral striatumda sonlanan mezolimbik dallar ile fronto-ventral-striatal ödül devrelerinde bozukluk oluşmakta, bu bozukluk da, ödülün gecikmesi durumunda yetersiz sinyal oluşumuna neden olmakta sonuçta DEHB'nun dürtüsellik belirtilerini ortaya çıkarmaktadır⁴⁵.

Basit motivasyonel model, daha sonra "gecikme iticiliği" (delay aversion: ödülün gecikmesi ve beklenmesi durumunda olumsuz bir duygusal tepki oluşumu) şeklinde isimlendirilmiştir. Gecikme iticiliği modeli; dürtüsel bir çocuğun, ödül alma gecikmelerinin, zengin bir şekilde bulunduğu bir ortama uyum gösterememesi şeklinde tanımlanır⁴⁵. Çifte yolak hipotezinde; DEHB olan çocuklarda hem mezokortikal dopamin ile düzenlenen yürütücü devrelerde hem de mezolimbik dopamin ile düzenlenen ödül devrelerinde farklılık olduğu öngürülür. Çifte Yolak Modeline göre; DEHB'nda görülen bilişsel ve davranışsal özellikler, hem yürütücü/inhibe edici işlevlerdeki bozukluk hem de "gecikme iticiliği" durumu ile açıklanmaktadır⁴⁶.

5. DEHB'nun Genetik Temeli

DEHB'nun genetik etiolojisinin araştırılmasında ise; aile; ikiz, evlat edinme gibi çalışmalar yapılmasına karşın, genetik geçiş şekli hakkında kesin bilgi edinilememiştir. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu bir çok genin, birbirleri ve çevre ile etkileşimi sonucu oluştuğu varsayılan karmaşık bir bozukluktur. DEHB patofizyolojisi ile ilgili olarak yapılan moleküler genetik çalışmalar; bozuklukla ilişkili genlerin işlevsel sonuçlarının anlaşılması ve ilgili

yeni genlerin keşfedilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar D2, D3, D4 ve D5 reseptörleri ve dopamin taşıyıcıları (DAT) gibi dopamin sistemi ile ilişkili, bazı aday genler gösterilmiştir. Bunlardan en fazla üzerinde durulan ve olumlu bulguların elde edildiği genler D4 ve DAT1 genleridir^{47,48}.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanılı olguların yakın akrabalarında, DEHB görülme riski % 10-35 arasında değişmekte, kardeşlerde görülme sıklığı % 32 civarındadır. Anne babasında DEHB olan çocuklarda ise, bu sıklık % 57'lere çıkmaktadır. İkiz çalışmalarında da, DEHB'nun kalıtsal özelliği vurgulanmıştır. Tek yumurta ikizlerinde DEHB'nun birlikteliği % 50-84, çift yumurta ikizlerinde ise % 30-40 olarak bulunmuştur⁴⁸.

Kaynaklar

1. Barkley, RA (Eds) Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook of Diagnosis and Treatment. New York: The Guilford Press; 1996; 3-38, 573-612.
2. Voeller K. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Journal of Child Neurology, 2004;19- 10.
3. Giedd JN, Castellanos FX, Casey BJ, Kozuch P, King AC, Hamburger SD, Rapoport JL. Quantitative morphology of the corpus callosum. Attention deficit, hyperactivity disorder. Am J Psychiatry, 1994;151.
4. Hill DE, Yeo RA, Campbell RA, Hart B, Vigil J, Brooks W. Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. Neuropsychology, 2003; 17-496-506.
5. Mostofsky SH, Cooper KL, Kates WR, Denckla MB, Kaufmann WE. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry, 2002; 52:785-794.
6. Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, Kahn RS, van Engeland H. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004; 43:131-140.
7. Castellanos FX, Acosta MT. The Neuroanatomy of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Rev Neurol. 2004; 38(1): 5131-6.
8. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. Neurology, 1997; 48(3):589-601.
9. Kates WR, Frederikse M, Mostofsky SH, Folley BS, Cooper K, Mazur-Hopkins P, Kofman O, Singer HS, Denckla MB, Pearlson GD, Kaufmann WE. MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. Psychiatry Research, 2002;116:63-81.

10. Pontius AA. Dysfunction patterns analogous to frontal lobe system and caudate nucleus syndromes in some groups of minimal brain dysfunction. *Journal of the American Medical Women's Association*, 1973; 28: 285–292.
11. Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE, Denckla MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*, 1996; 11: 112–115.
12. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association*, 2002; 288: 1740–1748.
13. Bussing R, Grudnik J, Mason D, Wasiak M, Leonard, C. ADHD and conduct disorder: an MRI study in a community sample. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2002; 3, 216–220.
14. Pineda DA, Restrepo MA, Sarmiento RJ, Gutierrez JE, Vargas SA, Quiroz YT, Hynd GW. Statistical analyses of structural magnetic resonance imaging of the head of the caudate nucleus in Colombian children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*, 2002; 17, 97–105.
15. Teicher MH, Anderson CM, Polcari A, Glod CA, Maas LC, Renshaw PF. Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nature Medicine*, 2000 6: 470–473.
16. Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor movement. *Science*, 1997; 275: 1940–1943.
17. Zubicaray GI, Zelaya FO, Andrew C, Williams SC, Bullmore ET. Cerebral regions associated with verbal response initiation, suppression and strategy use. *Neuropsychologia*, 2000; 38: 1292–1304.
18. Desmond JE, Gabrieli JD, Glover, GH. Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: Evidence for a distinction between selection and search. *NeuroImage*, 1998; 7: 368–376.
19. Tracy JI, Faro SH, Mohamed FB, Pinski M, Pinus A. Functional localization of a “Time Keeper” function separate from attentional resources and task strategy. *Neuroimage*, 2000; 11, 228–242.
20. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, Castellanos FX. The cerebellum in attention-deficit/ hyperactivity disorder: A morphometric study. *Neurology*, 1998; 50: 1087–1093.
21. Overmeyer S, Bullmore ET, Suckling J, Simmons A, Williams SC, Santosh PJ, Taylor E. Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychological Medicine*, 2001; 31: 1425–1435.
22. Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T, Vaituzis AC, Blumenthal JD, Nelson J, Bastain TM, Zijdenbos A, Evans AC, Rapoport JL. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2001; 58: 289–295.
23. Emond V, Joyal C, Poissant H. Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Encephale*, 2009; 35:2, 107-14.

24. Soliva JC, Carmona S, Fauquet J, Hoekzema E, Bulbena A, Hilferty J, Vilarroya O. Neurobiological substrates of social cognition impairment in attention-deficit hyperactivity disorder: gathering insights from seven structural and functional magnetic resonance imaging studies. *Ann N Y Acad Sc*, 2009; 1167:212-20.
25. Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, Vauss YC, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Rapoport JL. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1997; 36:374-383.
26. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, Bullmore ET. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry*, 1999;156(6): 891-6.
27. Loe IM, Feldman HM. Academic and educational outcomes of children with ADHD. *J Pediatr Psychol* 2007; 32(6):643-54.
28. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and suggested future directions. *Biol Psychiatry*, 2005; 57:1273-1284.
29. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81.
30. Spencer T, Biederman J, Mick E. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis, Lifespan, Comorbidities, and Neurobiology. *Journal of Pediatric Psychology*, 2007; 32(6): 631-642.
31. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2005; 57(11):1263-72.
32. Biederman J, Faraone SV. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Lancet*, 2005; 366:237-48.
33. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology neuroscientific basis and practical applications*. 2. Baskı, Cambridge University Pres, 2000.
34. Quinn PO *Neurobiology of attention deficit disorder, A comprehensive guide to attention deficit disorder in adults: research, diagnosis and treatment*. KG Nadeau, NY Brunner/Mazel Ed, 1995 18-35.
35. Oades RD. Attention deficit disorder with hyperactivity (ADDH): the contribution of catecholaminergic activity. *Prog Neurobiol*, 1987 29:365-391. Aktaran Zemetkin JA, Liotta W. The neurobiology of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry*, 1998; 59 (suppl): 17-23.
36. Goldman-Rakic P. Working memory and the mind. *Sci Am*, 1991; 267:110-117.
37. Kirley A, Hawi Z, Daly G, McCarron M, Mullins C, Millar N, Waldman I, Fitzgerald M, Gill M. Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacol*, 2002; 27:607-619.
38. Papa M, Sergeant JA, Sadile AG. Differential expression of transcription factors in the accumbens of an animal model of ADHD. *Neuroreport*, 1997; 8:1607-1612.
39. Grace AA. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Rev*, 2000; 31:330-341.
40. Russell V. Dopamine hypofunction possibly results from a defect in glutamate-stimulated release of dopamine in the nucleus accumbens shell of a rat model for attention deficit

- hyperactivity disorder-the spontaneously hypertensive rat. *Neurosci Biobehav Rev*, 2003; 27:671-682.
41. Sagvolden T, Sergeant JA. Attention deficit/hyperactivity disorder from brain dysfunctions to behaviour. *Behav Brain Res*, 1998; 94:1-10.
 42. Karakaş S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Kuram ve Modeller. *Kognitif Nörobilimler*, 2008; 14: 303-322.
 43. Tarazi FI, Campbell A, Yeghiayan SK, Baldessarini RJ. Localization of dopamine receptor subtypes in corpus striatum and nucleus accumbens septi of rat brain: comparison of D1-, D2-, and D4-like receptors. *Neuroscience*, 1998; 83:169-176.
 44. O'Donnell P, Grace AA. Phencyclidine interferes with the hippocampal gating of nucleus accumbens neuronal activity in vivo. *Neuroscience*, 1998; 87:823-830.
 45. Sonuga-Barke EJ. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol Psychiatry*, 2000; 57:1231-1238.
 46. Sonuga-Barke EJ. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*, 2003; 27:593-604.
 47. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2005; 57: 1313-1323.
 48. Bedriye Öncü, Selahattin Şenol. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisi: Bütüncül Yaklaşım. *Klinik Psikiyatri*, 2002; 5:111-119.

Yazışma Adresi:

Dr. Nurcihan KIRIŞ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
01330 Balcalı/Adana

Tel: 0 322 3386060-3113

E-posta: nkiris@cu.edu.tr