

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA OLAYLA İLGİLİ İŞİTSEL POTANSİYELLER ÇALIŞMALARININ GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Özgür Yorbık*, M.Fatih Özdağ**, Pınar Kırmızıgül***

ÖZET

Amaç: Olayla ilgili potansiyeller (ERPs) merkezi sinir sisteminde duyuşsal ve bilişsel bilgi işlemeyle ilgili bilgi veren invaziv olmayan bir tekniktir. Bu yazının amacı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda (DEHB), ERPs tekniğıyle yapılan araştırmaları gözden geçirmektir. **Yöntem:** Bu çalışmada, DEHB ve ERPs ile ilgili olarak seçilen kitap ve yazılar gözden geçirildi, sonuçları özetlendi. Bu derlemenin yapılması için, kırk dört bilimsel yazıdan ve dört kitaptan yararlanılmıştır. **Sonuçlar:** DEHB olan çocukların, normal kontrollere göre, P₁ amplitüdünün küçük olması locus cereleus-norepinefrinerjik sistemini ilgilendiren uyarılma ile ilgili bir sorunu yansıtabilir. N₂ dalgasındaki küçüklük, DEHB olan çocukların uyarının tespiti ve ayırımındaki zorluğu düşündürmektedir. Bu durum DEHB'da frontal inhibisyon sürecinde yetersizliği gösterebilir. Özellikle norepinefrinin postsinaptik alfa-2 reseptörlerine olan etkisi inhibisyonunda önemli gibi görünmektedir. DEHB'daki çocuklarda P₃ dalgasındaki küçüklük, dikkatin yönlendirilmesindeki (allocation) bir soruna ve işleyen belleğin yenilenmesindeki yetersizliğe işaret edebilir. Prefrontal korteks GABA, dopamin, norepinefrin, serotonin, asetilkolin, norotransmitterleri aracılığıyla işleyen bellek işlevlerini gerçekleştirmektedir. **Tartışma:** DEHB'da, yaş, komorbidite, cinsiyet, DEHB'nun tipi gibi karıştırıcı etkenler göz önünde tutularak yapılacak daha ileri ERP çalışmaları, DEHB'daki bilgi işleme sürecinin anlaşılmasını ve DEHB'nun patofizyolojisinin aydınlatılmasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, olayla ilgili işitsel potansiyeller, P₃, P₁, N₂. **SUMMARY: A REVIEW OF AUDITORY EVENT RELATED POTENTIALS IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER**

Objective: Event related brain potentials (ERPs) is a noninvasive technique giving knowledge about neural activity associated with sensory and cognitive information processing. The aim of this paper is to review investigations which used ERPs technique in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Method:** Selected papers and books regarding to auditory event related potentials and ADHD are reviewed, and the results are summarized. Fourty four scientific paper, and four books are used to write this paper. **Results:** Smaller amplitude of P₁ in children with ADHD compared to normal controls may reflect a problem with states of arousal related to locus cereleus and norepinephrinerjik system. Smaller N₂ may suggest that children with ADHD were not good at signal detection and discrimination. This situation may show a failure in frontal inhibition process. Especially, the effect of NE on alfa-2 receptors seems to be important in inhibition. Smaller P₃ in children with ADHD may demonstrate a problem with allocation of attention and ineffective working memory updating. Prefrontal cortex possibly affects working memory function via GABA, dopamine, norepinephrine, and acetylcholine neurotransmitters. **Discussion:** ERPs studies which take confusing factors such as age, comorbidity, gender, and type of ADHD into consideration may provide both a better understanding of information processing in ADHD and insight into pathophysiology of ADHD.

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder, auditory event related potentials, P₃, P₁, N₂.

GİRİŞ

Uyarılmış potansiyeller, dışardan gelen uyarının merkezi sinir sisteminde oluşturduğu elektriksel değişiklikleri kaydetmede sık olarak kullanılmaktadır. Kısa latensli beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAER), somatosensoryal uyarılmış potansiyeller (SEP) ve görsel uyarılmış po-

tansiyeller (VEP) klinik amaçlı kullanılmaktadır. Genel olarak, bu uyarılmış potansiyeller verilen uyarana nöronal yanıtı gösterirler, amplitütleri ve latensleri uyarının fiziksel özelliklerine bağlıdır. Bu nedenle "uyarana bağlı" potansiyeller (SRPs) kişinin dikkati ile ya da uyarana ilgili olup olmamasından bağımsızdır. Bununla birlikte uyarılmış potansiyellerin başka bir biçimi olan "olayla ilgili" potansiyeller (ERPs), sadece kişinin uyarana seçici dikkati sırasında ya da bir uyarıyı diğerlerinden ayırt etmesi ile oluşur ve göreceli olarak uyarının fiziksel özelliklerinden

* Uzm. Dr., Gülhane Askeri Tıp Fak. Çocuk Psikiyatristi Anabilim Dalı, Ankara.

** Yrd. Doç. Dr., Gülhane Askeri Tıp Fak., Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara.

*** Yük. Hemşire, Gülhane Sağlık Astsubay Okulu, Ankara.

bağımsızdır (Goodin 1992).

ERPs dalgaları, duyuşsal ve bilişsel bilgi işlemeğe bağılı nöronal aktivite hakkında bilgi veren noninvaziv bir teknik olduğundan, çeşitli psikiyatrik bozukluklarda çalışılmıştır. Bir çok çalışma, P₃, N₂, ve P₁ bileşenleri ile gerçekleştirilmiştir. Bu yazının amacı, DEHB'de ERPs tekniğıyle yapılan çalışmaları gözden geçirmek ve bu çalışma sonuçlarının DEHB patofizyolojisinin ve kliniğinin aydınlatılmasındaki önemine işaret etmektir.

YÖNTEM

Bu yazı, attention deficit disorder, event related potentials, P₁, P₃ ve N₂ anahtar kelimelerinin, Pubmed aracılığı ile taranması sonucunda elde edilen kaynaklardan ve bu konu ile ilgili kitaplardan ve sempozyum bildirilerinden yararlanılarak yazılmıştır. Çalışmaların çocuk ve ergenler üzerinde gerçekleştirilmiş olmasına dikkat edilmiştir. Bu derlemenin yazılması için, kırk dört bilimsel yazıdan ve dört kitaptan yararlanılmıştır.

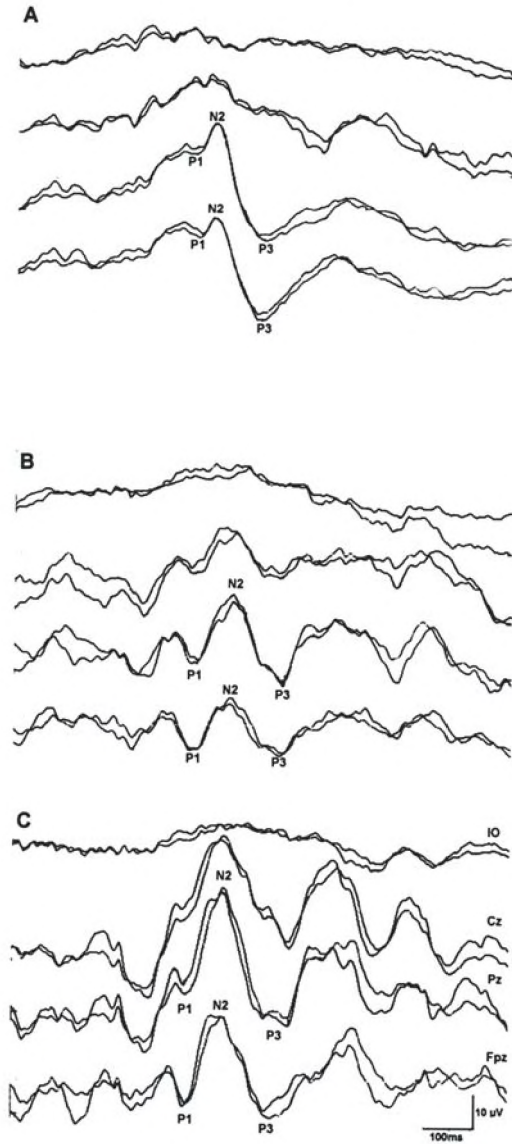
BULGULAR

P₁ potansiyeli

P₁ amplitüdü ile yapılmış çalışma sayısı çok azdır. Yapılan çalışmalar, P₁ potansiyelinin assending retiküler aktivatör sistem tarafından meydana getirildiğini ve "uyarılma" durumlarıyla ilgili olabileceğini düşündürmektedir (Erwin ve Buckwald 1986a, 1986b). Lokus sereleus (LC)-norepinefrinerjik (NE) sistemin uyarılmada önemli olduğu bilinmektedir (Berridge ve Waterhouse 2003). LC-NE sisteminde işlev bozukluğunun DEHB patofizyolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Bu sistemde işlev bozukluğunu destekleyen diğere bir kanıt DEHB olan çocukların stimulanlardan ve alfa-2 agonisti klonidinden fayda görmeleridir. Dikkatin oluşmasında uyarılma önemli olabileceğinden, DEHB'de normallere göre daha küçük P₁ amplitüdü beklenir. Bu varsayım ile uyumlu olarak, DEHB olan kişilerde P₁ bileşeninin normallerden daha küçük olduğu gösterilmiştir (Kemner

ve ark. 1996). DEHB' nun ana belirtileri hiperaktivite, dürtüsellik (impulsivite), dikkat dağınıklığı (distraktibilite) olduğundan, DEHB' da aşırı uyarılmışlık da söz konusu olabilir. Böyle bir durumda ise P₁ amplitüdünün büyük olması beklenir. Bununla birlikte, işitsel ERP bileşenlerini araştırdığımız bir çalışmada, DEHB olan çocuklarda P₁ amplitüd ve latenslerinin normallerden farklı olmadığını bulduk (Yorbik ve ark. 2004, Şekil 1).

Şekil 1: Cz, Pz ve Fpz bölgelerinden kaydedilen OİP [(IO) : İnfraorbital elektrod] (A) : Sağlıklı bir çocuk; (B) MPH tedavisinden önce DEHB olan bir çocuk; (C) DEHB olan aynı çocukta MPH tedavisi ile N₂ ve P₃ amplitüplerinde artma.



N₂ potansiyeli

N₂' nin kaynağı supratemporal işitme korteksidir (Bruneau ve Gomot 1998, Ceponiene ve ark. 2002). Ayrıca, 5-11 yaş arasındaki çocuklarda frontal ve parietal alanların da N₂'nin meydana getirilmesinde rolü olduğu bildirilmiştir (Ceponiené ve ark. 2002). N₂ amplitüdünün, 4 yaşından 10 yaşına kadar arttığı, 10 yaşından sonra azalarak 17 yaşında erişkin değerlerine ulaştığı bildirilmiştir (Ponton ve ark. 2000). Yazında, N₂' nin MSS'de bilgi işlemenin hangi işlevini yansıttığı ile ilgili farklı bildirimler vardır. N₂'nin uyarının kategorizasyonunu yansıttığı ileri sürülmüştür. Bu durum N₂ dalgasının yaşla olan değişimleri ile uyumlu bildirimdir. N₂ potansiyelinin, tekrar eden seslerin kısa süreli nöronal reprezentasyonlarının oluşmasını yansıttığı ileri sürülmüştür. Başka bir deyişle, N₂ bileşenin, merkezi işitsel sistemlerde geçici olarak akustik ses özelliklerinin kodlanmasını (encoding) göstermektedir (Ceponiené ve ark. 2001, 2002). N₂ potansiyelinin uyarının tespiti ve ayırımı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Barry ve ark. 2003, Mercugliano 1999). Bazı araştırmacılar ise N₂ potansiyeli uyarının özelliklerine dikkatin odaklanmasını yansıttığını ileri sürerlerken (Breton ve ark. 1988), bazıları N₂' nin frontal inhibisyon prosesini yansıttığını ileri sürmüşlerdir (Barry ve ark. 2003). Aslında bu iki görüş birbirini desteklemektedir. Dikkatin sürdürülmesinde ve impulsivitenin engellenmesinde özellikle frontal loptan kaynaklanan inhibitor uyarıların önemli olduğu bildirilmiştir. Dorsolateral (DL)-prefrontal korteksin piramidal hücreleri, sensoryal assosiyasyon korteksine inhibe edici uyarılar olarak ulaşır. Elektrofizyolojik çalışmalar bu bağlantıların, sensoryal assosiyasyon korteksinde ilgisiz uyarıların inhibe ettiğini göstermiştir. Bu şekilde dikkat dağınıklığı (distractibility) engellenir. Ventromedial ve/veya orbital prefrontal korteksten subkortikal limbik nükleuslara uzanan paralel bağlantılar aracılığıyla uygun olmayan duyuşsal yanıtlar inhibe edilmektedir. Prefrontal korteks ve anterior singulatin bağlantılarının inhibitor özellik taşıdığı düşünülmektedir. Anterior singulatin, prefrontal korteks bağlantılarına ek olarak, sensoryal assosiyasyon korteksi ile de

bağlantıları vardır. Bu bölgenin uyarılması, işitsel kortikal kortikal yanıtları inhibe etmektedir. SPECT, PET, fonksiyonel MRI ile yapılan çalışmalarda, dikkatin düzenlenmesinde anterior kortekslerin posterior kortekslere olan inhibitor etkileriyle olduğu hipotezini desteklemektedir. Prefrontal korteks bu işlevlerini baslıca norepinefrin ve dopamin aracılığıyla yerine getirmektedir (Arnsten ve ark. 1996). N₂ bileşeni, MSS'deki inhibitor procesi yansıttığından, frontal korteksten kaydedilen N₂ potansiyellerinin daha küçük olması beklenir. Bu varsayımın uyumlu olarak, laboratuvarımızda yaptığımız çalışmada, 7-14 yaş arasındaki DEHB olan çocukların N₂ amplitudu sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde küçüktü (Yorbik ve ark. 2004, şekil 1). Bu bulgu daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (Johnstone ve Barry 1996, Satterfield ve ark. 1994). İlginç olarak iki çalışmada, DEHB olan küçük çocuklarda kontrollere göre N₂ küçük, yaşça büyüklerde ise büyük olarak bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde N₂ potansiyelinin yaşa bağlı değişimi göz önünde tutulunca bu sonuçlar, DEHB'de gelişimsel gecikmeye işaret edebilir.

P₃ potansiyeli

P₃ uyarının sunulmasından 300 msan. sonra (latens) oluşan, en büyük amplitüdü parietal bölgedeki saçlı deride kaydedilen pozitif bir dalgadır (Pritchard 1981). Uyarın, tahmin edilemez, görevle ilgili, ya da yanıtın secimi ile ilgili olduğunda daha belirgin olarak kaydedilir (Winsberg ve ark. 1997). P₃ dalgasının, limbik sistemden (hippokampus), talamusdan, prefrontal, sentro-parietal ve temporal kortekslerden kaynaklandığı bildirilmiştir (Kraus ve Mc Gee 1994, Schochat ve ark. 2002). Bu bölgeler dikkatin oluşumunda da önemli olan yerlerdir. Yazında P₃ dalgasının bilgi işlemedeki işlevi ile ilgili farklı görüşler ileri sürülmüştür. P₃ dalgası dikkatin yönlendirilme (allocation) kapasitesini yansıtır ve bu kapasitedeki sorunlar dikkat eksikliğinde önemli rol oynarlar (Jonkman ve ark. 2000). Diğer bir görüş ise, P₃ işleyen belleğin yenilenmesini, başka bir deyişle daha önceki uyarı ile eş-

leşmeyen yeni bir uyarana beyinin yanıtını temsil ediyor olabilir (Gumenyuk ve ark. 2001, Picton 1992). İşleyen bellek, kısa süreli bir bellektir. Bu sistem planlama ve muhakeme etmek için gerekli olan bilgiyi kısa süreli olarak depolar ve işler (Yager ve Gitlin 2000). İşleyen bellek yönetici işlevlerin (executive function) küçük bir bileşendir. Yönetici işlevler kendini düzenleme, davranış sırası, esneklik, yanıtın engellenmesi, planlama, ve davranışın organizasyonu gibi bir dizi beyin işlevini içerir. Kısacası, yönetici işlevler beyin kontrol merkezidir, kendimiz hakkındaki düşüncelerimizi, gelecekte ne olacağını, ve bunu bizim nasıl etkileyeceğimizi belirler. Frontal korteks, özellikle prefrontal korteks, ve bunun striatal yolları yönetici işlevlerin en önemli anatomik oluşumlarıdır. İşleyen belleğin, sözel ve sözel olmayan olmak üzere en az iki tipinin olduğu bildirilmiştir. Sözel olmayan işleyen bellek, bellekte görsel bilginin temsil edilme yetisi olarak tanımlanır. Bu bellekteki sınırlılıklar, bir görevin bileşenlerinin tamamlanmasındaki gecikmeler, amaca yönelik davranışlarda, gelecekteki olaylara hazırlıkta ve zamanı fark edebilmede sorunlar gibi DEHB'dekine benzer klinik belirtilerle sonuçlanır. Sözel işleyen bellek problem çözme sırasında "kendinle konuşma" yetisi olarak tanımlanır. Sözel işleyen bellekteki sorunlar, okuduğunu anlamada güçlüğü, dezorganize sözel ifadeye ve içgörüde yetersizliğe neden olur (Mercugliano 1999).

Diğer çalışmaların bir çoğuyla (Frank ve ark. 1994, Holcomb ve ark. 1986, Winsberg ve 1993) uyumlu olarak biz de yaptığımız çalışmada, DEHB olan çocukların frontal ve parietal bölgelerinden alınan kayıtlarında, normallerden alınan kayıtlara göre, P₃ amplitüdünün daha küçük olduğunu bulduk (Yorbik ve ark. 2004). Bu durum DEHB'de, dikkatin yönlendirilmesindeki (allocation) sorunlara ve işleyen belleğin yenilenmesindeki yetersizliğe işaret edebilir. Bununla birlikte yazında DEHB'de P₃ amplitüdünün kontrol grubundan farklı olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (Johnstone ve ark. 1996, Lazzaro ve ark. 1997, 2001). Maymunlarda bilateral lokus sereleus lezyonu ile P-3 bileşeninin küçüldüğü gözlenmiştir (Pineda ve ark. 1989). Benzer

şekilde, α_2 -agonisti klonidin'in sistematik uygulamasıyla LC ateşlenmesi ve NE salınışının azaldığı, ayrıca P₃ bileşeninin küçüldüğü gözlenmiştir (Swick ve ark. 1994). Bu durum, LC'un P₃ bileşeninin kaynakları arasında sayılabileceğini ya da P₃ bileşeninin oluşması için P₁ in oluşmasının önemli olduğunu düşündürmektedir.

P₃ latensi, uyarın değerlendirme sürecinin ya da bilgi işlemenin hızını gösterir (Johnson 1986). Bazı çalışmalarda DEHB'de P₃ latensinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (Winsberg ve ark. 1993, Yorbik ve ark. 2004). Bu durum DEHB'de dikkatin yönlendirilmesinin (allocation), işleyen belleğin yenilenmesinin ve yeni uyarana hazırlık döneminin daha uzun zaman aldığına işaret edebilir.

Metilfenidatın ERP potansiyellerine olan etkisi laboratuvarımızda yaptığımız bir çalışmada metilfenidat'ın DEHB olan çocuklarda frontal ve parietal P₃ potansiyellerinin amplitüdünü arttırdığı (normalleştirdiği), P₃ latensini ise kısalttığını gözledik (Ozdog ve ark. 2004). Bu bulgular daha önceki bir çok çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur (Lazzaro ve ark. 1997, Seifert ve ark. 2003, Young ve ark. 1995). Bununla birlikte yazında metilfenidatın P₃ latensine olan etkisini araştıran çalışmalarda çelişik sonuçlara ulaşılmıştır (Lazzaro ve ark. 1997). Bilgilerimize göre yazında DEHB olan çocuklarda, metilfenidat tedavisinin diğer ERP bileşenlerine olan etkisini bildiren çalışma yoktur. Yaptığımız çalışmada, metilfenidat tedavisi ile parietal N₂ latensinin kısalttığını, parietal P₁ amplitüdünün ise arttığını gözledik. Metilfenidat frontal ve parietal P₁ ve N₂ dalgalarının diğer değerlerinde değişiklik meydana getirmedi (Ozdog ve ark. 2004)

TARTIŞMA VE SONUÇ

DEHB'de, dikkat ile ilgili hangi bilgi işleme döneminde sorun olduğu ve bu sorundan MSS'nin hangi bölgelerin rol oynadığı henüz açıklığa kavuşmuş değildir. DEHB'de yapılan laboratuvar çalışmaları, birçok kişinin "dikkat" olarak tanımladığı bilginin alınması ile ilgili bir sorun olmadığını, ancak daha sonraki bilgi işleme süreçlerinde ya da uygun yanıtın seçimine bozuklukların olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle

DEHB olan kişilerdeki “dikkat eksikliği”, bu kişilerin sanki dikkat eksikliği varmış gibi görünmelerinden kaynaklanmaktadır. Denkla (1996), DEHB’ nu “maksat eksikliği bozukluğu” (intention deficit disorder) olarak tanımlamaktadır. Maksat, harekete geçmeden önceki hazırlığı tanımlar; uyarının tespiti ve yanıt arasında ne olup bittiğidir. Çeşitli ERP bileşenleri uyarın ile yanıt arasındaki bilgi işlemeyi gösterdiğinden, bu teknik MSS’de bilgi işlemenin farklı dönemlerinin araştırılmasında yararlıdır.

MSS’deki üç nöral ağın dikkat işlevlerinin yerine getirilmesinde önemli olduğunu ileri sürmüştür. Uyarıcı ağ (alerting network), tepkiye hazır olmayı ve bu uyarılmışlık durumunun sürdürülmesini sağlar. Sağ frontal lob (özellikle 6 ncı Brodmann alanının üst kısımları), sağ parietal lob ve lokus sereleus uyarıcı ağın bileşenleridir. Uyarıcı ağın işlevinde özellikle noradrenalin önemli gibi gözükmektedir (Fan ve ark. 2001, Witte ve Morrocco 1997). Yöneltilici ağ (orienting network), duyuşsal uyarılara yönelmeyi sağlar. Bu ağla ilgili olarak özellikle görsel uyarılarla çalışmalar yapılmıştır. Görsel uyarılarla ilgili yöneltilici ağ başlıca parietal loplara, okulo-motor sistem, özellikle fusiform girus olmak üzere ekstrasatriat görsel bölgeler oluşturmaktadır. Yöneltilici ağın çalışmasında özellikle asetilkolin önemli gibi gözükmektedir (Davidson ve Morrocco 2000, Fan ve ark. 2001). Yürütücü-kontrol edici ağ (executive-control network), amaca yönelik davranışların kontrolü, hedefin tespit edilmesi, hataların tespit edilmesi, çatışmaların çözümü ve otomatik yanıtların durdurulması ile ilgilidir. Bu ağ anterior singulat girus, SMA, ve bazal ganglialar meydana getirmektedir. Yürütücü-kontrol edici ağın çalışmasında özellikle dopamin önemli gibi gözükmektedir (Brozoski ve ark. 1979, Fan ve ark. 2001, Schochat ve ark. 2002, Simon ve ark. 1980). Bu üç ağın çalışmasında önemli olan anatomik bölgelerin herhangi bir yerindeki işlevsel sorunun dikkat eksikliğine neden olması beklenir. Bu açıdan ele alındığında DEHB’nin oldukça heterojen bir bozukluk olduğu düşünülür. Henüz ERPs bileşenleriyle dikkat ile ilgili üç ağ arasındaki ilişki iyi bir şekilde kurulmamıştır. Diğer taraftan ERPs çalışmaların-

dan zaman zaman farklı bulgular elde edilmiştir. ERPs çalışmalarındaki çelişkili bulgular yaş, eğitim düzeyi, komorbidite gibi örneklem özellikleri ve metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi söz konusu heterojeniteye de bağlı olabilir.

DEHB olan çocukların, normal kontrol gruplarına göre, P₁ amplitüdünün küçük olması olasılıkla LC-NE sistemini ilgilendiren uyarılma ile ilgili sorunları yansıtmaktadır. DEHB olan çocuklarda N₂ dalgasındaki küçüklük, uyarının tespiti ve ayırımının iyi olmadığını düşündürmektedir. Bu durum DEHB’de frontal inhibisyon yetersizliğini gösterebilir (Barry ve ark. 2003). Özellikle NE’nin postsinaptik alfa-2 reseptörlerine olan etkisi inhibisyonda önemli gibi görünmektedir (Arnst ve ark. 1996). DEHB’deki çocuklarda P₃ dalgasındaki küçüklük, dikkatin yönlendirilmesindeki (allocation) sorunlara ve işleyen belleğin yenilenmesindeki yetersizliğe işaret edebilir. Prefrontal korteksin GABA, dopamin, noradrenaline, asetilkolin ve serotonin norotransmitterleri aracılığıyla işleyen bellek işlevlerini gerçekleştirdiği bildirilmiştir (Arnsten 1997, Dreher ve Burnod 2002, Ellis ve Nathan 2001, Lewis ve ark. 2002).

Bipolar bozukluk, major depresif bozukluk, şizofreni gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklarda ERPs bileşenleriyle yapılan çalışmalarda benzer sonuçlara ulaşılmıştır (Brown ve ark. 2002, O’Donnell ve ark. 2004, Urretavizcaya ve ark. 2003). Bu durum DEHB’de, ERPs çalışmaları sonuçlarının sadece bu bozukluğa özgü olmadığını düşündürmektedir. Benzer sonuçlar bu psikiyatrik hastalıkların MSS’de ortak bozuklukları paylaşmalarından ya da komorbiditeden kaynaklanabilir. Ayrıca bir çok psikiyatrik sorunun dikkat işlevlerinde bozulmayla birlikte olduğu da hatırlanmalıdır. ERPs bileşenleri ile dikkat işlevleri açısından önemli nöronal ağlar arasındaki ilişkiyi araştırarak çalışmalar, DEHB’deki bilgi işleme sorunları ve kaynakları hakkında değerli bilgiler verecektir. Yaş, komorbidite, cinsiyet, DEHB’nin tipi gibi karıştırıcı etkenler göz önünde tutularak yapılacak araştırma desenleri bu çalışmaların sonuçlarını yorumlamayı kolaylaştıracaktır.

KAYNAKLAR

- Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD (1996) The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53(5):448-455.
- Arnsten AF (1997) Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *J Psychopharmacol* 11(2):151-162.
- Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR (2003) A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 114(2):184-198.
- Berridge CW, Waterhouse BD (2003) The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 42(1):33-84.
- Breton F, Ritter W, Simson R ve ark. (1988) The N₂ component elicited by stimulus matches and multiple targets. *Biol Psychol* 27(1):23-44.
- Brown KJ, Gonsalvez CJ, Harris AW ve ark. (2002) Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 113(11):1754-1763.
- Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE ve ark. (1979) Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 205(4409):929-932.
- Bruneau N, Gomot M (1998) Auditory evoked potentials (N1 wave) as indices of cortical development. *Neuroimaging in Child Neuropsychiatric Disorders* içinde, Garreau B (ed) Springer, Berlin, s:113-124.
- Ceponienė R, Rinne T, Naatanen R (2002) Maturation of cortical sound processing as indexed by event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 113(6):870-882.
- Ceponienė R, Shestakova, A, Balan B ve ark. (2001) Children's auditory event-related potentials index stimulus complexity and 'speechness'. *Int J Neurosci* 109: 245-260.
- Davidson MC, Marrocco RT (2003) Local infusion of scopolamine into intraparietal cortex slows covert orienting in rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 83(3):1536-1549.
- Denkla MB (1996) Biological correlates of learning and attention: What is relevant to learning disability and attention-deficit hyperactivity disorder? *J Dev Behav Pediatr* 17:114.
- Dreher JC, Burnod Y (2002) An integrative theory of the phasic and tonic modes of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Neural Netw* 15(4-6):583-602.
- Ellis KA, Nathan PJ (2001) The pharmacology of human working memory. *Int J Neuropsychopharmacol.* 4(3) : 299-313.
- Erwin RJ, Buchwald JS (1986) (a) Midlatency auditory evoked responses: differential recovery cycle characteristics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 64(5):417-423.
- Erwin R, Buchwald JS (1986) (b) Midlatency auditory evoked responses: differential effects of sleep in the human. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 65(5):383-392.
- Frank Y, Seiden JA, Napolitano B (1994) Event-related potentials to an "oddball" auditory paradigm in children with learning disabilities with or without attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Electroencephalogr* 25(4):136-141.
- Goodin SD (1992) Event related (endogenous) potentials. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology* nin içinde, Aminoff MJ (ed) Churchill Livingstone Inc. Press, New York, s:627-648
- Gumenyuk V, Korzyukov O, Alho K ve ark. (2001) Brain activity index of distractibility in normal school-age children. *Neurosci Lett* 314(3):147-150.
- Holcomb PJ, Ackerman PT, Dykman RA (1986) Auditory event-related potentials in attention and reading disabled boys. *Int J Psychophysiol* 3(4): 263-273.
- Fan J, Wu Y, Fossella JA ve ark. (2001) Posner Assessing the heritability of attentional Networks. *BMC Neuroscience* 2:14.
- Johnstone SJ, Barry RJ (1996) Auditory event-related potentials to a two-tone discrimination paradigm in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 64(3):179-192.
- Jonkman LM, Kemner C, Verbaten MN ve ark. (2000) Attentional capacity, a probe ERP study: differences between children with attention-deficit hyperactivity disorder and normal control children and effects of methylphenidate. *Psychophysiology* 37(3):334-346.
- Kemner C, Verbaten MN, Koelega HS ve ark. (1996) Event-related brain potentials in children with attention-deficit and hyperactivity disorder: effects of stimulus deviancy and task relevance in the visual and auditory modality. *Biol Psychiatry* 40(6):522-534.
- Kraus N, Mc Gee T (1994) Auditory event related potentials. *Handbook of Clinical Audiology* içinde, Katz J (ed) Williams & Wilkins, Baltimore, s:406-423.
- Lazzaro I, Anderson J, Gordon E, ve ark. (1997) Single trial variability within the P300 (250-500 ms) processing window in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 73(1-2):91-101.
- Lazzaro I, Gordon E, Whitmont S ve ark. (2001) The modulation of late component event related potentials by pre-stimulus EEG theta activity in ADHD. *Int J Neurosci* 107(3-4):247-264.
- Lewis DA, Melchitzky DS, Burgos GG (2002) Specificity in the functional architecture of primate prefrontal cortex. *J Neurocytol* 31(3-5):265-276.
- Mercugliano M (1999) What is attention-deficit/hyperactivity disorder? *Pediatr Clin North Am* 46(5):831-843.
- O'Donnell BF, Vohs JL, Hetrick WP ve ark. (2004) Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 53(1):45-55.

YORBIK VE ARK.

Ozdag MF, Yorbik O, Ulas UH ve ark. (basında) Effect of methylphenidate on auditory event related potential in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.

Picton TW (1992) The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol* 9(4):456-479.

Pineda JA, Holmes TC, Swick D ve ark. (1989) Brain stem auditory evoked potentials in squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 73:532-543.

Ponton CW, Eggermont JJ, Kwong B ve ark. (2000) Maturation of human central auditory system activity: evidence from multi-channel evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 111(2):220-236.

Pritchard WS (1981) Psychophysiology of P300. *Psychol Bull* 89(3):506-540.

Satterfield JH, Schell AM, Nicholas T (1994) Preferential neural processing of attended stimuli in attention-deficit hyperactivity disorder and normal boys. *Psychophysiology* 31(1):1-10.

Schochat E, Scheuer CI, Andrade ER (2002) ABR and auditory P300 findings in children with ADHD. *Arq Neuropsiquiatr* 60(3-B):742-747.

Seifert J, Scheuerpflug P, Züllessen KE ve ark. (2003) Electrophysiological investigation of the effectiveness of methylphenidate in children with and without ADHD. *J Neural Transm* 110(7):821-829.

Simon H, Scatton B, Moal ML (1980) Dopaminergic A10 neurones are involved in cognitive functions. *Nature* 286(5769):150-151.

Swick D, Pineda JA, Foote SL (1994) Effects of systemic clonidine on auditory-evoked potentials in squirrel monkey. *Brain Res Bull* 33: 79-86.

Tanaka S (2002) Dopamine controls fundamental cognitive operations of multi-target spatial working memory. *Neural Netw* 15(4-6):573-582.

Urretavizcaya M, Moreno I, Benloch L ve ark. (2003) Auditory event-related potentials in 50 melancholic patients: increased N100, N200 and P300 latencies and diminished P300 amplitude. *J Affect Disord* 74(3):293-297.

Winsberg BG, Javitt DC, Silipo GS ve ark. (1993) Mismatch negativity in hyperactive children: effects of methylphenidate. *Psychopharmacol Bull* 29(2):229-233.

Winsberg BG, Javitt DC, Silipo GS (1997) Electrophysiological indices of information processing in methylphenidate responders. *Biol Psychiatry* 42(6):434-445.

Witte EA, Morrocco RT (1997) Alteration of brain noradrenergic activity in rhesus monkeys affects the alerting component of covert orienting. *Psychopharmacology (Berl)* 132(4):315-323.

Yager J, Gitlin M (2000) Clinical manifestation of psychiatric disorders Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, seventh edition, volume one. Sadock BJ, Sadock VA (eds) Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, s:789-823.

Yorbik Ö, Özdağ MF, Kurnuzigül P ve ark. (2004) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan erkek çocuklarda işitsel olayla ilgili potansiyeller. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 11(1):44-49.

Young ES, Perros P, Price GW ve ark. (1995) Acute challenge ERP as a prognostic of stimulant therapy outcome in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 37(1):25-33.