

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Nörolojik Silik Belirtiler

Neurological Soft Signs in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder

● Merve Kuz Keleş, ● Halit Necmi Uçar, ● Fatih Hilmi Çetin

Diamind Çocuk-Ergen Psikiyatri ve Psikoterapi Kliniği, Konya, Türkiye

ÖZ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), DE, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileri ile karakterize bir bozukluktur. DEHB'deki temel eksiklik olarak davranışsal inhibisyon bozukluğu öne sürülmüştür. Sakarlık, sağ-sol karıştırma, algısal-motor koordinasyon bozukluğu, tekrarlayan motor testlerde yavaşlık ve disgrafi gibi lokalize olmayan silik nörolojik bulgular (SNB) DEHB olan çocuklarda oldukça yaygın saptanmaktadır. Bu derlemede de Google Akademik ve PubMed veri tabanlarında yer alan DEHB olan çocuklarda SNB'leri araştıran çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nörolojik silik belirti, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, taşma, disritmi

ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a disorder characterized by symptoms of AD, hyperactivity and impulsivity. Behavioral inhibition disorder has been suggested as the main deficiency in ADHD. Non-localized neurological soft signs (NSS) such as clumsiness, right-left confusion, perceptual-motor coordination disorder, slowness in repetitive motor tests, and dysgraphia are common in children with ADHD. In this review, studies investigating NSS in children with attention ADHB in Google Scholar and PubMed databases are reviewed.

Keywords: Neurological soft sign, attention deficit and hyperactivity disorder, overflow, dysrhythmia

Giriş

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), genel olarak erken çocuklukta başlayan, bireyin yaşına uygun olmayan DE, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileriyle seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur.¹ Bireyin yaşamında sosyal, duygusal, zihinsel, davranışsal ve akademik alanlarda sorunlara yol açarak, belirtileri %40-60 oranında yaşam boyu sürebilmektedir.^{2,3}

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 1952'de yayınladığı Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın (DSM) birinci baskısı [*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-I)*] ile "minimal beyin hasarı" ismiyle DEHB benzeri belirtilerin adlandırıldığı görülmektedir. Son olarak da DSM-5 ile nörogörüntüleme çalışmalarıyla kortikal immatürasyonun tespit edilmesiyle "nörogelişimsel bozukluklar" grubunda yer almıştır.¹

DEHB çocukluk çağıının en sık görülen ruhsal bozuklukları arasında yer almaktadır.⁴ Ancak metodolojik farklılıklar nedeni ile yapılan araştırmalarda yaygınlığı konusunda kesin bir görüş birliğine varılamamıştır.⁵ Ülkemizde orta sınıf şehir

merkezi, şehir merkezindeki gecekondu, köy ve kasabalarda yapılandırılmış tanısal görüşme kullanarak 1.084 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada DEHB prevalansı ise %2,4 iken eşik altı belirtileri olanları dahil edince %4,6 olarak bulunmuştur. Yerleşim yerlerine göre kıyaslanınca prevalansın köylerde %4,6 ile diğer bölgelere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.⁶ DEHB prevalansı ile ilgili olarak %1-20 gibi geniş bir aralık bildirilmektedir.⁴ Ülkemizde yapılan çocukluk çağı psikopatoloji sıklığının araştırıldığı bir çalışmada DEHB'nin çocukluk çağıında karşılaşılan en sık ruhsal bozukluk olduğu ve %12,4-19,5 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.⁷

En sık görülen ve araştırılan bozukluklardan biri olan DEHB karmaşık görünümü nedeniyle de etiyolojisi tam olarak bilinmese de hastalığın gelişiminde genetik, nöroanatomi, nörofizyolojik, nörokimyasal, çevresel ve psikososyal etkenlerin rol aldığı çalışmalarda gösterilmiştir.⁸

DEHB'li bazı çocuklarda, taşma hareketlerinin kalıcılığı, motor yanıtların zamanlamasının bozulması ve ince motor yeteneklerdeki eksiklikler dahil olmak üzere, motor sistemde

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Merve Kuz, Uzm. Dr., Atatürk Devlet Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Kliniği, Düzce, Türkiye

E-posta: dmervekuz@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-9294-0347

Geliş Tarihi/Received: 31.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 15.06.2024 Epub: 04.05.2025

Atıf/Cite this article as: Kuz M, Uçar HN, Çetin FH. Neurological soft signs in children with attention deficit and hyperactivity disorder. Turk J Child Adolesc Ment Health.



çoklu anormallikler tanımlanmıştır.⁹ Sakarlık, sağ-sol karıştırma, algısal-motor koordinasyon bozukluğu, tekrarlayan motor testlerde yavaşlık ve disgrafi gibi lokalize olmayan silik nörolojik bulgular (SNB) DEHB olan çocuklarda oldukça yaygın saptanmaktadır.¹⁰ Daha fazla dikkatsizlik, motor koordinasyondaki daha büyük zorluğun habercisi olduğundan, dikkatsizlik ve hareket güçlükleri arasında güçlü bir ilişki vardır.¹¹ Bu derlememizde “Google Scholar” ve “PubMed” arama motorlarında “SNB”, “ruhsal bozukluklar”, “DEHB”, “çocuk ve ergen”, “neurological soft signs”, “mental disorder”, “attention deficit hyperactivity disorder”, “child and adolescent” kelimeleri kullanılarak tarama yapılmış ve DEHB olan çocuklarda SNB’leri araştırarak çalışmalar gözden geçirilmiştir. Bu yazıda öncelikle SNB’lerin tanımı, patofizyolojisi ve psikiyatride diğer tanımlarla ilişkisi ele alınacak, sonra DEHB olan çocuklarda SNB’ler ile ilgili yapılan çalışmalar ayrıntılı olarak aktarılacaktır. Tablo 1’de literatür taraması sonucu gözden geçirilen çalışmaların özetine yer verilmiştir.

Silik Nörolojik Belirtiler

SNB, nörolojik muayenede saptanan beynin özgül bir bölgesine ait olmayan, nörolojik bir sendromun parçası olmayan motor ve/veya duysal bozukluklardır. SNB’nin kökenleri tam bilinmemekle birlikte, bazı yazarlar duysal ve motor sistem entegrasyonundaki, bazıları ise bazal ganglionlar ve limbik sistem gibi subkortikal yapılarıdaki eksikliklerden kaynaklandığını öne sürmektedir.¹² Tipik olarak gelişmekte olan küçük çocuklarda sıklıkla SNB’yi gözlemlemek normal olsa da, daha sonraki çocukluk ve ergenlik döneminde silik belirtilerin kalıcılığı motor işlev bozukluğunu düşündürmekte ve atipik nörolojik gelişimin bir belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır.¹³

En sık karşımıza çıkan SNB’ler; taşma hareketleri, istemsiz hareketler, disritmi, dismetri ve intansiyonel tremor ile temsil edilmektedirler. Taşma hareketleri; bir motor görevi verimli bir şekilde tamamlamak için özel olarak ihtiyaç duyulmayan vücut parçalarının hareketleri olarak tanımlanmaktadır.¹³ İstemsiz hareketler kol veya bacak titremesi, garip duruş ve koreiform hareketlerdir. İstemsiz hareketler arasında en çok çalışılan, istemsiz rastgele, sıçrayıcı ile karakterize edilen koreiform hareketlerdir. Disritmi, hareket düzenindeki bir anormalliktir; hareketin uygun olmayan ritmi veya zamanlaması olarak görülebilmektedir.¹⁴ Dismetri, hareketin yörüngesine odaklanamama ve ekstremiteler koordinasyonunu sağlayamamadır. Hedefe yönelik motor hareketler sırasında görülen esansiyel tremor, hedefe yaklaştıkça hareket hattına dik açıda artan ritmik salınımı içermektedir.¹⁵

Çocuklarda SNB değerlendirmek için çalışmalarda ve klinik pratikte farklı test bataryaları uygulanabilmektedir. Bunlardan ilki Guy¹⁶ tarafından geliştirilen “physical and neurological examination for soft signs” (PANESS); silik belirtilerin fiziksel ve nörolojik muayenesidir. PANESS, yürüyüşler, denge, motor dayanıklılık, koordinasyon, taşma hareketleri, disritmi ve zamanlanmış hareketler dahil olmak üzere motor fonksiyonun göze çarpan bileşenlerini ölçmektedir.¹⁷ Daha sonra revize

edilerek, “the revised neurological examination for subtle signs” (NESS); silik belirtilerin nörolojik muayene formu şeklinde klinik uygulamada kullanılmış ve silik gelişimsel değişikliklere ve merkezi sinir sistemi gelişimindeki silik motor kusurları ortaya çıkarmaya duyarlı olduğu gösterilmiştir. Motor koordinasyon; karmaşık hareket dizilerini gerçekleştirme kapasitesi; duysal entegrasyonla ilgili işlevler; diğer olmak üzere 4 alt gruba ayrılmış 26 madde içermektedir.¹⁸

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda Silik Nörolojik Belirtiler Patofizyolojisi: Ağ İnhibisyon Hipotezi

Suplemer motor alan (pre-SMA) bölgesi anterior prefrontal bölgelere bağlıdır ve striatal çıktılar pre-SMA’dan kaudat çekirdeğe, orta ve rostral putamenlere uzanmaktadır.^{19,20} DEHB’li çocukların anatomik görüntüleme çalışmaları, kontrollere kıyasla hacim ve kalınlık azalması dahil olmak üzere pre-SMA alanda lokalize anomaliler olduğunu bildirmiştir.^{21,22} Bu alanın, motor planlamada ve otomatikten istemli kontrollü eylemlere geçişte ve yanıt inhibisyonunda önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir.^{23,24}

DEHB ile ilişkili değişiklik gösteren özellikle motor kontrolde önemli rolü olan alan beyindeki bir diğer bölge ise serebellum ve özellikle posterior serebellar vermistir.²⁵⁻²⁷ Aslında, DEHB’li erkeklerde serebellum posterior vermisin boyutu önemli ölçüde azalmıştır. Dopamin membran taşıyıcısı, dopamin aksonlarının spesifik bir belirtici ve serebellar vermis, seçici dopamin-taşıyıcı benzeri immünoreaktif aksonlar içermektedir.²⁸ Başka bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışması, alt posterior serebellar hemisferlerin azaltılmış hacminin, DEHB’li hastalarda kötü klinik sonuçla ilişkili olduğunu göstermiştir.²⁹

Bir fMRI çalışmasında, Sakai ve ark.³⁰ pre-SMA ile serebellumun arka lobu arasındaki bazı etkileşimleri göstermiş ve yanıt seçiminde pre-SMA, zamanlama ayarında serebellar arka lobun aktif olduğunu ve primer motor korteksin hem pre-SMA hem de serebellum ile bağlantılar aldığını bulmuşlardır. Hem bazal ganglionların hem de serebellumun, çalışma belleği, eylem planlama ve karar verme ile ilgili aktivitesi nedeniyle üst düzey bilgi işleme bölgesi olan prefrontal korteks ile kortiko-bazal gangliyon ve kortiko-serebellar ağ bağlantılarına sahip olduğu ifade edilmiştir.³¹ Serebellumun karmaşık motor ve bilişsel tepkilerin seçimini, başlatılmasını ve performansını belirleyen kortiko-striatal-talamo-kortikal devreler üzerindeki etkisinin araştırılması için çok umut verici görünmektedir.^{32,33}

Bu çalışmalar, DEHB’de SNB için bazal ganglionlar, serebellum ve serebral korteks arasındaki ara bağlantıların merkezi bir role sahip olduğu; DEHB’de SNB’nin patofizyolojisinin temelinde bir “ağ inhibisyonu hipotezi” olduğuna dair kanıtları desteklemektedir.³⁴ İstemli hareketlerin inhibisyonunda SNB’nin oluşumunda dopamin fonksiyonunun önemi, tekrarlayan motor görevlerdeki eksikliklerin kortikal ve bazal ganglion yapılarındaki işlevsiz dopaminerjik devrelerden kaynaklandığına dair kanıtlardan kaynaklanmaktadır. Nigro-striatal dopamin yolağındaki disfonksiyon DEHB ile ilişkili, kas

gruplarının kontrolü ve zamanlama ile ilgili problemler dahil olmak üzere birçok SNB'ye neden olmaktadır.³⁵ Tekrarlayan motor görevlerde hareket hızında yavaşlama bulunması, serebellum ve bazal ganglionlardaki fonksiyonel eksikliklerle bağlantılıdır. SNB etiolojisinde, DEHB'li ilaç kullanmamış çocuklarda olması ve metilfenidat (MPH) ile tedaviden sonra belirtilerin iyileşmesi nedeniyle, bir dopamin disfonksiyonu olasılığını desteklemektedir.³⁶

Psikiyatrik Tanılarda Silik Nörolojik Belirtiler

SNB ile ilk atak psikoz, duygudurum bozuklukları, DEHB, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve otizm spektrum bozuklukları (OSB) gibi artan psikiyatrik bozukluk riski arasında pozitif ilişkiler bulunmuştur. Bu bulgu, SNB'nin atipik nörolojik gelişim için olası bir belirteç olabileceğini düşündürmekte ve SNB ile çocukluk çağı nörogelişimsel bozuklukları arasındaki ilişkinin klinik ve araştırma sonuçlarının daha fazla tanınmasına duyulan ihtiyacı göstermektedir.

Motor defisitler, OSB'li bireylerde en erken ve en belirgin belirtiler arasındadır ve temel sosyal ve iletişimsel belirtilerden önce gelmektedir.³⁷ Literatür bulguları, kaba ve ince motor becerilerindeki gecikmelerin OSB'li bebekleri tipik gelişen yaşlılarından ayıran en erken saptanabilen belirtiler olduğunu göstermektedir.³⁸ Gelişimin ilerleyen dönemlerinde, motor koordinasyondaki defisitler, atipik yürüyüş ve duruş ve beceri gerektiren hareketlerde zorluk ile motorla ilişkili defisitler devam ederek daha belirgin hale gelmektedir.^{39,40} Halayem ve ark.⁴¹ Krebs'in SNB ölçeği ile OSB'li çocuklar ile bir kontrol grubu arasında duyuşal, görsel-işitsel entegrasyon ve motor koordinasyon işlevinde önemli farklılıklar bulmuşlardır.

Duygudurum bozukluklarıyla ilgili SNB çalışmaları literatürde daha az yer almaktadır. Bipolar bozukluk (BPB) tanısı olan hastalarda özellikle sıralı motor ve ritmik hareketlerde daha çok bozulmanın olduğu ve motor becerilerdeki bu bozulmanın depresif dönemlerle bağlantılı olduğu bulunmuştur.⁴² BPB'de yapılan nörogörüntüleme çalışmaları çoklu depresif atakları olanlarda beyaz cevher hiperintensitesi ve serebellar anomaliler bulmuş ve bununla motor anormalliklerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.⁴³

Udal ve ark.⁴⁴ 6-18 yaş arası DEHB, BPB, DEHB+BPB tanılı çocuk ve ergen ile sağlıklı grup arasında yaşa göre standardize edilmiş bir nöromotor test bataryasının klinik uygulamada erken başlangıçlı BPB ile DEHB arasında ayırım yapmaya yardımcı olabileceğini bulmuşlardır. DEHB'li grubu BPB tanılı gruptan ayırmada SNB'lerin pozitif prediktif değeri %89 olarak ebeveyn ve öğretmen formlarından daha iyi ayırdığı bulunmuştur.⁴⁴

Literatürde anksiyete bozuklukları ve SNB ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Ülkemizde yapılan 7-12 yaş aralığında anksiyete bozukluğu ve DEHB tanılı çocukların SNB açısından karşılaştırıldığı çalışmada DEHB'li olan çocukların SNB açısından daha kötü oldukları bildirilmiştir.⁴⁵

OKB tanısı olan çocuklarda SNB'yi araştıran az sayıda çalışma vardır ve sonuçları çelişkilidir. Hollander ve ark.⁴⁶ OKB hastalarında kontrollere kıyasla ince motor koordinasyon,

görsel uzamsal hareketlerinde ve istemsiz hareketlerde önemli farklılıklar bildirmiştir.

Çoğu çalışmada, OKB hastaları motor koordinasyon ve duyuşal entegrasyon alanlarında SNB olduğu ve bunların varlığının daha şiddetli obsesyonlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir.⁴⁷

Çalışmalar SNB'nin ilk atak psikotik hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yaygın olduğunu göstermektedir.^{12,48} Peralta ve ark.⁴⁸ şizofreni spektrum bozukluğu olan 177 ilk atak antipsikotik alan hastaların %78'inin en az bir nörolojik işlev bozukluğu gösterdiğini bildirmiştir.⁴⁸ SNB'nin psikotik olmayan, genetik olarak yüksek riskli, şizofreni tanılı en az iki birinci derece ve/veya ikinci derece akrabası olan bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha sık olduğu bulunmuştur.⁴⁹

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Olan Çocuklarda Silik Nörolojik Belirtiler Üzerine Yapılan Çalışmalar

Taşma, motor yanıt zamanlamasında bozulma ve zayıf motor koordinasyon DEHB'li çocuklarda en belirgin motor anormallikler gibi görünmektedir. Bunlar, motor ve premotor devrelerdeki beyaz cevher anormallikleri ve motor kontrolle ilgili frontal-striatal-serebellar ağların işlev bozukluklarını yansıtabilmektedir.^{34,50,51} Yaşamın ilk on yılının ötesinde motor taşmanın anormal kalıcılığı, DEHB ve diğer gelişimsel anormallikler ile ilişkili olduğu gösterilmiş⁵² ve nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili inhibitör ağların gecikmiş olgunlaşmasının karakteristiği olduğu vurgulanmıştır.⁵³ DEHB'li çocuklarda, transkranial manyetik uyartım (TMU) kullanılarak yapılan çalışmalarda, motor taşmanın nöral bulguları, kontrol deneklerine kıyasla DEHB'li çocuklarda önemli ölçüde azalmış transkallozal (interhemisferik) inhibisyonu içermektedir.⁵⁴ Yetersiz interhemisferik inhibisyon ayna taşması için şüpheli mekanizma olduğundan TMU verileri tipik olarak gelişen ve DEHB olan çocuklarda ayna taşması için ortak bir fizyolojik/olgunlaşma temeli önermektedir.^{55,56}

Denckla ve Rudel⁵⁷ 48 hiperaktif çocuk ile (normal zeka düzeyinde ve öğrenme güçlüğü olmayan) 50 sağlıklı erkek çocuğu koordinasyon testleri kullanarak karşılaştırdıkları çalışmada, taşma hareketlerinin hiperaktif erkekleri her yaştaki sağlıklı deneklerden ayırdığını bulmuşlardır. Waber ve ark.⁵⁸ epidemiyolojik okul temelli araştırmayı kullanarak bu kavramı genişletmiş ve okul çağındaki çocuklarda taşma hareketlerinin varlığının yetersiz dikkat ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Yedi yaşında SNB'leri olduğu bilinen 63 erkek ve 27 kız ergen, yedi yaşında SNB olmayan kontrollerle karşılaştırılmıştır. SNB'leri olan ergenlerin zeka katsayılarının (IQ) anlamlı derecede daha düşük olduğu ve anksiyete, içe kapanma ve depresyonla karakterize psikiyatrik bir bozukluğa sahip olma olasılıkları daha yüksek olduğu bulunmuştur. Anksiyete tanısı konan kızların tamamının ve erkeklerin %80'inin SNB gösterdiği ve SNB'ler ile DE veya davranış bozuklukları arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Yedi yaşındaki anksiyetenin, IQ, sosyal ve ailevi dezavantajın daha sonraki tanıya göreceli katkıları incelendiğinde nörolojik belirtiler tarafından açıklandığı görülmüştür. SNB'lerin ve 7 yaşındaki kaygılı bağimli davranışın,

anksiyete ve içe kapanma ile karakterize psikiyatrik bozukluklar için güçlü bir yordayıcı olduğu belirtilmiştir.⁵⁹

Mostofsky ve ark.⁹ 42 DEHB'li çocuğun 30 kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha fazla taşma hareketine sahip olduğunu ve kontralateral motor yanıt testlerinde daha fazla hata yaptığını göstermiştir. Ayrıca taşma hareketlerinin ölçümleri ile yanıt inhibisyonu ölçümleri arasında, yaşa uygun olmayan taşmanın yanıt inhibisyonunda yer alan kortikal sistemlerin olgunlaşmamışlığını yansıttığı hipotezini destekleyen pozitif korelasyonlar bulunmuşlardır.

Dickstein ve ark.¹⁰ DEHB'li 17 çocukta ve 20 sağlıklı kontrolde SNB'yi incelemişler ve el veya ayak lateralizasyonunda anlamlı bir grup farklılığı olmadığını ve DEHB'li grubun tekrarlayan motor görevlerde sağlıklı gruptan daha yavaş olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuç DEHB'li çocukların tekrarlayan motor tepkilerinde bozulma olduğunu bildiren önceki bazı çalışmalarla tutarlı gözükmektedir.^{60,61}

Uslu ve ark.⁶² 21 özgül öğrenme bozukluğu (ÖGG), 23 DEHB+ÖÖG, 30 DEHB ve 74 kontrol grubunu NESS ile değerlendirerek karşılaştırmışlardır. Bu muayenede sürekli harekette taşma, disritmi ve hareket hızı anlamlı olarak kontrollerde daha düşük çıkmış olup bu üç parametre kontrolleri sağlıklı gruptan ayırabilmiştir. Ayrıca DEHB+ÖÖG'li grupta tüm bu SNB parametreleri diğer gruplara göre daha yüksek çıkmıştır. Bu sonuçların DEHB'nin önemli bir nörofizyolojik özelliği olan kortikal inhibitör işlevlerde bir eksikliği gösterebileceğini ifade etmişlerdir.⁶² Disritmi ve hareket hızındaki yavaşlamanın, serebellum ve bazal ganglionlardaki fonksiyonel bozukluklarla ilişkili olduğu; geç çocukluk ve ergenlikteki (genellikle DEHB'li çocuklarda) taşmanın kalıcılığının, taşmanın inhibisyonunu destekleyen sistemlerde nöro gelişimsel bir gecikme ile ilgili olduğu gösterilmiştir.⁹ DEHB tanısı olan erkek çocukların ince ve kaba motor becerilerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığı başka bir çalışmada DEHB'si olan çocukların kontrol çocuklarına göre önemli ölçüde daha zayıf hareket kabiliyetine sahip olduğunu gösterilmiştir.¹¹

DEHB ve taşma hareketleri arasındaki ilişkide cinsiyetin etkisinin altı çizilmiş ve erkeklerde DEHB varlığı kızlara göre anlamlı derecede daha fazla taşma hareketi ile ilişkili olduğu ve dürtüsellik, hiperaktivite ve dikkatsizlik belirtilerinin hepsi olan çocuklarda taşmanın daha fazla olduğu bulunmuştur.^{9,63} SNB'nin, her iki cinsiyette de birleşik tipte sadece dikkatsizlik ya da sadece hiperaktivite ile giden DEHB'ye göre daha şiddetli olduğu; dikkatsizlik ile giden ve birleşik görümlü DEHB'li erkeklerin kontrol çocuklarına göre önemli ölçüde daha zayıf ince motor becerilere sahip olduğu bulunmuştur.¹¹ Başka bir çalışmada sadece dikkatsizlikle giden DEHB alt tipindeki erkek çocukların zamanlama ve güç kontrolünde büyük zorluk yaşadıkları ve motor sonuçlarda daha fazla değişkenlik gösterdikleri gösterilmiştir.⁶⁴

DEHB, distimik bozukluk ve anksiyete bozukluğu tanısı alan 6-12 yaş arasındaki 99 çocukta ve yaş uyumlu 20 sağlıklı çocukta yapılan kesitsel bir çalışmada DEHB ve distimik bozukluk tanısı olan çocuklarda anksiyete bozukluğu tanısı olanlara göre

SNB'nin arttığı ve tüm gruplarda sağlıklı gruba göre SNB'nin arttığı gösterilmiştir.⁶⁵

2008 yılında DEHB'li 132 çocuk ve 136 sağlıklı çocuk ile yapılan bir çalışmada ince motor becerilerinde yaşa bağlı değişiklikler ve cinsiyet farklılıkları gösterilmiştir. 7-14 yaş aralığındaki DEHB'li çocukların sürekli görevlerde başta daha yavaş olsalar da zamanla hızlandıkları gösterilmiştir. Kontrol grubu ve DEHB'li kızlar taşma ve disritmi puanlarında yaşa bağlı azalma gösterirken, DEHB'li erkek çocukların 14 yaşına kadar bu belirtilerde çok az iyileşme gösterdiği bulunmuştur. Bu değişikliklerin DEHB'li kızlara kıyasla erkeklerde motor kontrol alanlarındaki anomalilerin daha belirgin olduğu beyin nöro görüntüleme çalışmalarını desteklediğini vurgulamışlar ve cinsiyet farklılıklarının kızlarda beyin daha erken olgunlaşmasıyla ilgili olabileceğini ifade etmişlerdir.¹⁴

2008 yılında yazılan bir derlemede kontrol grubuna kıyasla DEHB çocuklarında SNB yaygınlığının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle tanının duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmak ve DEHB hastalarının gerçek ihtiyaçlarını değerlendirebilmek için bu bozuklukların değerlendirme ve tanı protokollerine SNB'nin dahil edilmesini önemi vurgulanmıştır.⁶⁶

Altı-on sekiz yaş arası 64 hasta (31 kız, 33 erkek) DEHB, BPB ve DEHB+BPB gruplarını karşılaştıran başka bir çalışmada DEHB grubu ve DEHB ile BPB'nin birlikte görüldüğü grup, BPB grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla SNB göstermiştir. DEHB tanısı için pozitif prediktif değeri SNB için %89 olarak bulunmuştur. Yaşa göre standardize edilmiş bir nöromotor test bataryası, klinik uygulamada DEHB'yi BPB'den ayırmada tanısallı doğruluğu artırabileceği ve BPB olan çocuklarda DEHB belirtilerinin belirti örtüşmesini mi yoksa gerçek komorbiditeyi mi yansıttığını değerlendirmeye yardımcı olabileceği vurgulanmıştır.⁴⁴

Chan ve ark.⁶⁷ 214 tipik gelişen çocuklarda erkek cinsiyette kızlara göre ve daha erken yaşlarda SNB'nin daha fazla görüldüğünü ve DEHB'si olan çocuklarda SNB insidansının sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu ve motor koordinasyon ile stroop interferansı arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Yapılan regresyon analizinde DEHB'si olan çocuklar ve kontroller arasında ayırım yapmak için SNB'lerin kullanımını desteklemişler ve DEHB'si olan çocuklarda SNB'nin gelişimsel bozulmanın yararlı bir belirteci olabileceğini vurgulamışlardır.

Altı-on altı yaş aralığında çoğunluğu erkek (%84) 54 DEHB'li çocukta SNB'ler ve ÖÖG belirtilerinin araştırıldığı bir çalışmada DEHB'li çocukların %84'ünde nörolojik silik belirtiler saptanmıştır. SNB'lerin eşlik eden ÖÖG'den bağımsız olduğu ve disritmi ve taşma hareketlerinin dürtüsel hiperaktif tipte daha fazla görüldüğü ve daha yüksek belirti şiddetiyle ilişkili olduğu bulunmuştur.⁶⁸

DEHB tanısı alan çocukların kardeşleri ve sağlıklı grupla yapılan bir çalışmada DEHB'li çocukların kardeşlerinde sağlıklı gruba göre SNB (taşma, yürüyüş ve duruş, sürekli hareketlerin süresi) artışı olduğu bulunmuştur. DEHB tanısı olan çocukların kardeşleri, normal çocuklara kıyasla minör fiziksel anomalilerde anlamlı bir artış göstermezken taşma ve zamanlanmış hareketler ile minör fiziksel anormallikler arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.⁶⁹

DEHB tanısı olan 57 çocuk (ve 80 ebeveyni) ve 60 sağlıklı çocukta (ve 75 ebeveyni) da çocuklardaki ve ebeveynlerindeki SNB'yi inceleyen bir çalışmada; DEHB'li çocuklar ve ebeveynlerinin sağlıklı çocuklardan ve ebeveynlerinden önemli ölçüde daha yüksek SNB'ye sahip olduğu ve DEHB'li çocukların SNB'si babalarının SNB'si ile annelerinkinden daha güçlü korelasyon gösterdiği bulunmuştur. SNB ile BRIEF ile değerlendirilen yürütücü işlevler arasında korelasyon bulunmamıştır, ancak DEHB'li çocuklarda disinhibisyonun hiperaktivite-dürtüsellik belirtileri ile anlamlı derecede ilişkili olduğu saptanmıştır. SNB'nin genetik olarak babalar tarafından aktarılma olasılığı daha yüksek olabileceği ve babanın SNB'sinin annenin SNB'sinden daha fazla öngörücü olabileceği vurgulanmıştır.⁷⁰

Sekiz-on iki yaş arasındaki 12 DEHB, 12 OSB, 12 tipik gelişen çocuklar SNB muayenesiyle sürekli hareketlerin toplam hızı, taşma ve disritmi incelendiğinde OSB çocuklarda yaş ve IQ'dan bağımsız olarak DEHB ve sağlıklı çocuklara göre daha yavaş performans gösterdiği bulunmuştur. Toplam disritminin, DEHB ve OSB'li çocukları kontrollerden ayırdığı bulunmuştur. DEHB ve OSB grupları arasında toplam hız, disritmi için anlamlı fark olsa da taşma için bulunamamıştır. Fronto-striatal-serebellar ağların motor kontrolle ilgili disfonksiyonu, bildirilen bulguların fizyopatolojik temeli olabileceği vurgulanmıştır.⁵¹

DEHB'si olan 35 hastada tedaviden önce ve dört haftalık MPH tedavisinden sonra hiperaktivite semptomatolojisinde ve toplam 26 maddenin 21'inde SNB'lerde anlamlı azalma gösterdiği bulunmuştur. SNB'nin iyileşmesi ile MPH dozu ve DEHB semptomatolojisindeki iyileşme arasında korelasyon olmadığı bulunmuştur. MPH'nin dozdan bağımsız olarak SNB'ler üzerindeki olumlu etkisi ve ilerlemelerinin herhangi bir doz MPH tedavisine bağlı olabileceği gösterilmiştir.⁷¹

Yirmi yedi DEHB (23 erkek, 4 kız) ve 23 (20 erkek, 3 kız) sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada DEHB'li grupta sağlıklı gruba göre taşma, disritmi ve sürekli hareketlerin toplam hızının daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında SNB'nin özellikle taşma hareketlerinin varlığının, planlama, yanıt inhibisyonu ve sözel çalışma belleğinde bozulma ile bağlantılı olduğu bulunmuştur.⁷²

Yedi-on bir yaş arası 33 DEHB'li çocuk (27 erkek, 6 kız) ve 21-29 yaş arası 25 yetişkin (19 erkek, 6 kız) ile yapılan çalışmada DEHB'li çocuklarda pronasyon ve supinasyon yapabilme becerisinin, tipik olarak gelişen çocuklarınkinden birkaç yıl gerisinde kalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlardan, pronasyon supinasyonu değerlendirdikleri sistemin DEHB'li çocukların nörogelişimsel gecikmesini nesnel olarak değerlendirme olanağına sahip olabileceğini vurgulamışlardır.⁷³

Çocuklarda yapılan boylamsal bir çalışmada gebelikten itibaren 7 yaşına kadar takip edilen çocuklarda yedi yaşındaki SNB, tüm alanlarda zayıf bilişsel performans ile ilişkilendirilmiştir. Her bir ek SNB, herhangi bir bilişsel skorda yaklaşık 4 birim düşüşü ve SNB, DEHB'nin tüm alt tiplerinin artmış olasılıkları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Her bir SNB, DEHB tanısı ihtimalinde %70 artış ile ilişkilendirilmiştir.⁷⁴

DEHB'li 23 çocuk ve 20 sağlıklı çocuktan oluşan bir örneklemde zihin kuramı, duygu tanımda sorun, SNB ve DEHB'de sosyal biliş bozukluğu arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Zihin kuramı ve duygu tanımda işlev bozukluğunun DEHB'li popülasyonda sabit bir özellik olmadığını, SNB'nin ise DEHB'li çocuklarda atipik nörogelişimin bir belirtici ve işlevsel bozukluğun şiddetinin öngörücüleri olduğunu doğruladığını göstermişlerdir.⁷⁵

Kırk sekiz DEHB, 40 anksiyete bozukluğu, 33 anksiyete bozukluğu+DEHB tanılı 7-12 yaş arası çocukların karşılaştırıldığı çalışmada DEHB grubunun SNB (taşma, yürüyüş ve duruş, toplam süre) ve yürütücü işlevler açısından diğer iki gruptan daha kötü olduğu bulunmuştur. DEHB gurubda hem tek başına hem anksiyete bozukluğu komorbiditesi olanlarda denge sorunlarının sadece anksiyete bozukluğu olanlara göre daha yüksek olduğu ve anksiyete bozukluğu olanlarda daha fazla disritmi olduğu ama istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.⁴⁵

Altı-on sekiz yaş arasında 24 sağlıklı ve 24 DEHB'li çocuğun dahil edildiği bir çalışmada DEHB'li çocuklarda kontrol grubuna göre taşma puanları, sürekli hareketlerde toplam süre ve toplam PANESS puanlarının tipik gelişim gösteren çocuklara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve SNB puanlarının yaş arttıkça azaldığı bulunmuştur. DEHB alt tipleri arasında, cinsiyet, DEHB berliti şiddeti açısından SNB puanları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. İlaç kullanmamış grupta anlamlı olarak yüksek olan disritmi dışında tedavi sonrası NSS açısından anlamlı fark bulunmamıştır.⁷⁶

Silik Nörolojik Belirtiler ve Yürütücü İşlevlere Genel Bakış

DEHB'li çocukların sağlıklı çocuklara göre motor görevleri daha yavaş gerçekleştirdikleri ve daha fazla motor taşma gösterdiği bilinmekte ve bu motor anormallikler, özellikle motor taşmanın varlığı, bilişsel kontrol görevlerinde bozulmuş yanıt inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir.^{9,57,77}

Chan ve ark.⁶⁷ DEHB olan çocuklarda daha yüksek SNB insidansı ve motor koordinasyon ile stroop interferansı arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur. SNB'nin çalışma belleğindeki eksikliklerini yansıttığı ve yürütücü dikkat ve bellek işlevindeki hasarın derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{67,78} Sağlıklı çocuk ve ergenlerde (3892 katılımcı) SNB ile yürütücü işlev (stroop testi ile değerlendirilmiş) ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada SNB puanları yüksek olan ergenlerin tepki süresinde, çeldirici etkisinde daha yüksek puan ve test doğruluklarında daha düşük puan aldıkları gösterilmiştir.⁷⁹

2012'de DEHB'li 1055 çocuk ve ergenlerden oluşan geniş bir örneklemle 130 sağlıklı çocukları karşılaştıran bir çalışmada yapılan bir çalışmada, Ferrin ve Vance⁸⁰ SNB'nin DEHB'li bir çocuk veya ergenin klinik değerlendirmesine yardımcı olabileceğini ve uzamsal çalışma belleğindeki zorluklarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Toplum temelli 7 yaşındaki %50,47'si erkek %49,53'si kız 35.710 çocuktan alınan verilerin analiz edildiği araştırmada SNB'nin yürütücü işlevlerin tüm alanlarında daha düşük puanlar ile

ilişkili olduğu gösterilmiştir. Herhangi bir SNB prevalansı tüm grupta %31,65 ve bir çocukta görülen SNB sayısının 0-6 arasında değiştiği bulunmuştur. Her SNB toplam, sözel ve performans IQ puanlarında ve aritmetik, yazma ve okuma becerilerindeki düşüşle ilişkili olarak bulunmuştur. Gözlemlenen her bir SNB için yürütücü işlev test puanlarını yaklaşık 4 puan düşürdüğü

(standart sapmanın yaklaşık 1/3'ü) saptanmıştır. Cinsiyet farklılığının da değerlendirildiği bu çalışmada sadece geniş kapsamlı başarı testinin yazım bölümünde SNB ile ilişki kızlarda erkeklere göre daha güçlü çıkmış diğer alt testlerde cinsiyet açısından fark bulunamamıştır.⁸¹

Tablo 1. DEHB tanısı olan çocuklarda SNB üzerine yapılan çalışmalar

Araştırma	Örneklem	Değerlendirme araçları	Sonuçlar
Denckla ve Rudel ⁵⁷	48 hiperaktif erkek çocuk 50 sağlıklı erkek grup	Koordinasyon testleri ile disritmi, taşma	Taşma hareketlerinin hiperaktif erkekleri ayırt ettiği
Waber ve ark. ⁵⁸	Okul temelli epidemiyolojik 87 kız 90 erkek	Nöromotor muayene ile taşma hareketleri	Taşma hareketi yetersiz dikkat ilişkili
Shaffer ve ark. ⁵⁹	63 erkek 27 kız Kontrol grubu	Çocuk nöroloğu muayenesi ile 18 SNB	SNB olanlarda IQ daha düşük, anksiyete içe kapanma depresyon oranı yüksek
Pitcher ve ark. ¹¹	50 dikkatsiz DEHB 38 kombine DEHB 16 hiperaktif DEHB 39 kontrol erkek	MABC	SNB birleşik tipte sadece dikkatsizlik ve hiperaktiviteyle gidene göre daha şiddetli
Mostofsky ve ark. ⁹	42 DEHB 30 kontrol	PANESS Yanıt inhibisyonu ve taşma	DEHB'de taşma hareketi fazla
Dickstein ve ark. ¹⁰	17 DEHB 20 kontrol	Sürekli performans testi ile reaksiyon süresi	DEHB grubu tekrarlayan motor görevlerde yavaş
Vance ve ark. ⁶⁵	37 DEHB 37 distimik bozukluk 25 anksiyete bozukluğu 20 kontrol	SDNE disdiadokinezi, karmaşık ince motor hareketler, koreiform hareketler	DEHB ve distimik bozuklukta anksiyete bozukluğuna göre daha yüksek SNB
Uslu ve ark. ⁶²	21 ÖÖG 23 DEHB+ÖÖG 30 DEHB 74 kontrol	NESS ile taşma, hareket hızı ve disritmi	Hareket hızı, süreli hareketlerde taşma ve disritminin tüm grupları kontrollerden ayırdığı ve DEHB+ÖÖG olan grupta daha yüksek olduğu
Cole ve ark. ¹⁴	132 DEHB 136 kontrol	PANESS toplam süre, taşma ve disritmi	DEHB'li kızlar ve kontrol grubunda taşma ve disritimde yaşa bağlı azalma DEHB'li erkeklerde yaşa bağlı çok az iyileşme Kontrol grubunda hareketler daha hızlı
Udal ve ark. ⁴⁴	26 DEHB 23 BPB 15 DEHB+BPB	NUBU Nöromotor değerlendirme aracı	DEHB ve DEHB+BPB'da BPB'a göre daha fazla SNB
Chan ve ark. ⁶⁸	214 Tipik gelişen çocuklar	CNI Motor koordinasyon duyuşal entegrasyon disinhibisyon	Erkek cinsiyette, erken yaşlarda ve DEHB'si olanlarda SNB daha fazla
Patankar ve ark. ⁶⁹	54 DEHB	PANESS Süreli hareketler, taşma, yürüyüş ve duruş, istemsiz hareketler	DEHB'li çocukların %84'ünde SNB Disritmi ve taşma dürtüsel hiperaktif tipte daha fazla vebelirti şiddeti ilişkili
Pasini ve ark. ⁵¹	12 DEHB 12 OSB 12 kontrol	PANESS Taşma, disritmi ve süreli hareketlerde toplam hız	OSB'li grupta yavaş performans
Ferrin ve Vance ⁸¹	1055 DEHB 130 kontrol	SDNE; disdiadokinezi, karmaşık ince motor hareketler, koreiform hareketler	SNB uzamsal çalışma belleğindeki zorluklarla ilişkili
Cai ve ark. ⁸⁰	3892 Sağlıklı çocuk ve ergenlerde	CNI Motor koordinasyon duyuşal entegrasyon disinhibisyon	SNB puanları yüksek olan ergenler reaksiyon süresinde, interferansta daha yüksek puan ve test doğruluklarında daha düşük puan

Tablo 1. Devamı

Araştırma	Örneklem	Değerlendirme araçları	Sonuçlar
Gong ve ark. ⁷¹	57 DEHB+82 ebeveyn 60 kontrol+75 ebeveyn	CNI Motor koordinasyon, duyuşal entegrasyon, disinhibisyon	DEHB'li çocuklar ve ebeveynlerinde sağlıklı grup ve ebeveynlerine göre SNB daha yüksek
Hrtanek ve ark. ⁷²	35 DEHB 4 haftalık MPH tedavisi ile takip	PANESS taşma, hareket hızı ve disritmi yürüyüş ve duruş, istemsiz hareket	SNB 26 maddeden 21'inde anlamlı azalma
Pitzianti ve ark. ⁷³	27 DEHB 23 kontrol	PANESS Taşma, disritmi ve sürekli hareketlerde toplam hız	DEHB'li grupta sağlıklı gruba göre taşma, disritmi ve sürekli hareketlerin toplam hızı daha fazla
Alamiri ⁷⁵	35.710 Pediatride başvuran çocuklar	Nörolojik muayene ile motor koordinasyondaki anormallikler, duyuşal işlevler ve istemsiz hareketler	Yedi yaşında SNB, tüm alanlarda zayıf bilişsel performans SNB; DEHB alt tiplerinde artmış olasılıkla ilgili
Pitzianti ve ark. ⁷⁶	23 DEHB 20 kontrol	PANESS Taşma, disritmi ve sürekli hareketlerde toplam hız	SNB'nin DEHB'li çocuklarda anlamlı farklılıklar
Yurtbaşı ve ark. ⁴⁵	40 DEHB 40 anksiyete bozukluğu 33 AB+DEHB	PANESS Taşma, disritmi ve sürekli hareketlerde toplam hız	DEHB grubu SNB (taşma, yürüyüş ve duruş ve toplam süre) ve yürütücü işlevler açısından diğer iki gruptan daha kötü
Alamiri ve ark. ⁸²	Toplum temelli 35.710 çocuk	Nörolojik muayene ile motor koordinasyondaki anormallikler, duyuşal işlevler ve istemsiz hareketler	Nörolojik silik belirtilerin yürütücü işlevlerin tüm alanlarında daha düşük puanlar ile ilişkili
Cabradilla ve ark. ⁷⁷	24 Kontrol 24 DEHB	PANESS Taşma, disritmi ve sürekli hareketlerde toplam hız	DEHB'li çocuklarda taşma, sürekli hareketlerde toplam süre ve toplam PANESS puanları anlamlı yüksek

DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, PANESS: Silik belirtilerin fiziksel ve nörolojik muayene, MABC: Çocuklar için hareket değerlendirme bataryası, SDNE: Gelişimsel nörolojik muayene skorlaması, SNB: Silik nörolojik belirtiler, NESS: Silik belirtilerin nörolojik muayene formu, ÖGG: Özgül öğrenme bozukluğu, OSB: Otizm spektrum bozukluğu, BPB: Bipolar bozukluk
NUBU: 4-16 yaş arası çocuklara yönelik nöromotor muayene, AB: Anksiyete bozukluğu, CNI: Cambridge nörolojik envanteri, MPH: Metilfenidat

Sonuç

DEHB tanısı olan çocuklarda taşma hareketleri, disritmi, tekrarlayan hareketlerde yavaşlık, ince motor becerilerde defisitlergibimotorsistemdeçoklu anormallikler tanımlanmıştır. DEHB tanılı çocuklarda SNB'lerin nörobiyolojisine de bakıldığında; ortak bir mekanizmayla gelişimsel bir kökene bağlı bu tür defisitlerin görülmesi kaçınılmazdır. Yapılan çalışmalarda ve klinik pratikte görüldüğü üzere SNB, DEHB olan çocuklarda oldukça yaygın saptanmaktadır. Klinisyenin SNB'ye dair temel bilgilere sahip olması, SNB bulgularını saptayan ve kolaylıkla uygulanabilen psikometrik araçlara hakimiyeti ve SNB değerlendirmesini rutin psikiyatrik muayenenin parçası haline getirmesi DEHB başta olmak üzere tüm nörogelişimsel hastalıkların tanı ve takip sürecine geniş bir perspektif kazandıracaktır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.K., H.N.U., F.H.Ç., Dizayn: M.K., H.N.U., F.H.Ç., Veri Toplama veya İşleme: M.K., Analiz veya Yorumlama: M.K., H.N.U., F.H.Ç., Literatür Arama: M.K., Yazan: M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed). Washington DC, American Psychiatric Association. 2013;21:591-643.
2. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, Young S, Kahle J, Woods AG, Arnold LE. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. BMC Med. 2012;10:99.
3. Kim RK, Abright AR. Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook, Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook. In: Martin A, Volkmar FR, eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:1062.
4. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry. 2007;164:942-948.
5. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. Curr Opin Psychiatry. 2007;20:386-392.

6. Dursun OB, Esin İS, Akıncı MA, Karayağmurlu A, Turan B, Özhan Aşıkhasanoğlu E. The prevalence of childhood mental disorders in different habitations: are we underestimating their prevalence in rural areas? *Nord J Psychiatry*. 2020;74:201-207.
7. Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardıc U, Yuce D, Karacetin G, Tufan AE, Tural U, Aksu H, Aktepe E, Rodopman Arman A, Başgöl S, Bilac O, Coşkun M, Celik GG, Karakoc Demirkaya S, Dursun BO, Durukan İ, Fidan T, Perdahlı Fiş N, Gençoğlu S, Gökçen C, Görker İ, Görmez V, Gündoğdu ÖY, Gürkan CK, Hergüner S, Tural Hesapçioğlu S, Kandemir H, Kılıç BG, Kılınçaslan A, Mutluer T, Nasiroğlu S, Özel Özcan Ö, Öztürk M, Öztop D, Yalın Sapmaz S, Süren S, Şahin N, Yolga Tahiroğlu A, Toros F, Ünal F, Vural P, Perçinel Yazıcı İ, Yazıcı KU, Yıldırım V, Yulaf Y, Yüce M, Yüksel T, Akdemir D, Altun H, Ayık B, Bilgic A, Hekim Bozkurt Ö, Demirbaş Çakır E, Çeri V, Üçok Demir N, Dinç G, Irmak MY, Karaman D, Kınık MF, Mazlum B, Memik NÇ, Foto Özdemir D, Sınır H, Ince Taşdelen B, Taşkın B, Uğur Ç, Uran P, Uysal T, Üneri Ö, Yılmaz S, Seval Yılmaz S, Açikel B, Aktaş H, Alaca R, Aliç BG, Almaidan M, Arı FP, Aslan C, Atabay E, Ay MG, Aydemir H, Ayrancı G, Babadağı Z, Bayar H, Çon Bayhan P, Bayram Ö, Dikmeer Bektaş N, Berberoğlu KK, Bostan R, Arıcı Canlı M, Cansız MA, Ceylan C, Coşkun N, Coşkun S, Çakan Y, Demir İ, Demir N, Yıldırım Demirdöğen E, Doğan B, Dönmez YE, Dönder F, Efe A, Eray Ş, Erbilgin S, Erden S, Ersoy EG, Eseroğlu T, Kına Fırat S, Eynallı Gök E, Güler G, Güles Z, Güneş S, Güneş A, Günay G, Gürbüz Özgür B, Güven G, Çelik Göksoy Ş, Horozcu H, Irmak A, Işık Ü, Kahraman Ö, Kalaycı BM, Karaaslan U, Karadağ M, Kılıç HT, Kılınçaslan F, Kınay D, Kocael Ö, Bulanık Koç E, Kadir Mutlu R, Lushi-Şan Z, Nalbant K, Okumus N, Özbek F, Akkuş Özdemir F, Özdemir H, Özkan S, Yıldırım Özyurt E, Polat B, Polat H, Sekmen E, Sertçelik M, Sevgen FH, Sevince O, Süleyman F, Shamkhalova Ü, Eren Şimşek N, Tamır Y, Tekden M, Temtek S, Topal M, Topal Z, Türk T, Uçar HN, Uçar F, Uygun D, Uzun N, Vatansever Z, Yazgılı NG, Miniksar Yıldız D, Yıldız N. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry*. 2019;73:132-140.
8. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Guite J, Tsuang MT. Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction. *Biol Psychiatry*. 1997;41:65-75.
9. Mostofsky SH, Newschaffer CJ, Denckla MB. Overflow movements predict impaired response inhibition in children with ADHD. *Percept Mot Skills*. 2003;97:1315-1331.
10. Dickstein DP, Garvey M, Pradella AG, Greenstein DK, Sharp WS, Castellanos FX, Pine DS, Leibenluft E. Neurologic examination abnormalities in children with bipolar disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;58:517-524.
11. Pitcher TM, Piek JP, Hay DA. Fine and gross motor ability in males with ADHD. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45:525-535.
12. Dazzan P, Murray RM. Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *Br J Psychiatry Suppl*. 2002;43:50-57.
13. Larson JC, Mostofsky SH, Goldberg MC, Cutting LE, Denckla MB, Mahone EM. Effects of gender and age on motor exam in typically developing children. *Dev Neuropsychol*. 2007;32:543-562.
14. Cole WR, Mostofsky SH, Larson JC, Denckla MB, Mahone EM. Age-related changes in motor subtle signs among girls and boys with ADHD. *Neurology*. 2008;71:1514-1520.
15. D'Agati E, Pitzianti M, Curatolo P, Pasini A. Scientific evidence for the evaluation of neurological soft signs as atypical neurodevelopment markers in childhood neuropsychiatric disorders. *J Psychiatr Pract*. 2018;24:230-238.
16. Guy W. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. Revised. U.S: 1976.
17. Holden EW, Tarnowski KJ, Prinz RJ. Reliability of neurological soft signs in children: reevaluation of the PANESS. *J Abnorm Child Psychol*. 1982;10:163-172.
18. Touwen BC, Sporrel T. Soft signs and MBD. *Dev Med Child Neurol*. 1979;21:528-530.
19. Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci*. 1991;11:667-689.
20. Lehericy S, Ducros M, Krainik A, Francois C, Van de Moortele PF, Ugurbil K, Kim DS. 3-D diffusion tensor axonal tracking shows distinct SMA and pre-SMA projections to the human striatum. *Cereb Cortex*. 2004;14:1302-1309.
21. 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.
22. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX, Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:540-549.
23. Hoshi E, Tanji J. Differential roles of neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas: from information retrieval to motor planning and execution. *J Neurophysiol*. 2004;92:3482-3499.
24. Suskauer SJ, Simmonds DJ, Fotedar S, Blankner JG, Pekar JJ, Denckla MB, Mostofsky SH. Functional magnetic resonance imaging evidence for abnormalities in response selection in attention deficit hyperactivity disorder: differences in activation associated with response inhibition but not habitual motor response. *J Cogn Neurosci*. 2008;20:478-493.
25. Ito M. The cerebellum and neural control. United Kingdom: Raven press; 1984.
26. 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. *JAMA*. 2002;288:1740-1748.
27. Mostofsky SH, Reiss AL, Lockhart P, Denckla MB. Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol*. 1998;13:434-439.
28. Ciliax BJ, Heilman C, Demchishyn LL, Pristupa ZB, Ince E, Hersch SM, Niznik HB, Levey AI. The dopamine transporter: immunochemical characterization and localization in brain. *J Neurosci*. 1995;15:1714-1723.
29. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF 3rd, Sharp WS, Giedd JN, Rapoport JL. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2007;164:647-655.
30. Sakai K, Hikosaka O, Takino R, Miyauchi S, Nielsen M, Tamada T. What and when: parallel and convergent processing in motor control. *J Neurosci*. 2000;20:2691-2700.
31. Doya K. Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10:732-739.
32. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357-381.
33. Graybiel AM. The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiol Learn Mem*. 1998;70:119-136.
34. Pasini A, D'agati E. Pathophysiology of NSS in ADHD. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10:495-502.
35. Kadesjö B, Gillberg C. Developmental coordination disorder in Swedish 7-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:820-828.
36. Lerer RJ, Lerer MP. The effects of methylphenidate on the soft neurological signs of hyperactive children. *Pediatrics*. 1976;57:521-525.
37. Green D, Charman T, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Simonoff E, Baird G. Impairment in movement skills of children with autistic spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51:311-316.
38. Landa R, Garrett-Mayer E. Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47:629-638.

39. Minschew NJ, Sung K, Jones BL, Furman JM. Underdevelopment of the postural control system in autism. *Neurology*. 2004;63:2056-2061.
40. Noterdaeme M, Mildnerberger K, Minow F, Amorosa H. Evaluation of neuromotor deficits in children with autism and children with a specific speech and language disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002;11:219-225.
41. Halayem S, Hammami M, Fakhfakh R, Gaddour N, Tabbane K, Amado I, Krebs MO, Bouden A. Adaptation and validation of the neurological soft signs scale of Krebs et al. to children. *Encephale*. 2016;43:128-134.
42. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord*. 2007;9:114-125.
43. Baldaçara L, Borgio JG, Lacerda AL, Jackowski AP. Cerebellum and psychiatric disorders. *Braz J Psychiatry*. 2008;30:281-289.
44. Udal AH, Malt UE, Lövdahl H, Gjaerum B, Pripp AH, Groholt B. Motor function may differentiate attention deficit hyperactivity disorder from early onset bipolar disorder. *Behav Brain Funct*. 2009;5:47.
45. Yurtbaşı P, Aldemir S, Teksin Bakır MG, Aktaş Ş, Ayvaz FB, Piştav Satılmış Ş, Münir K. Comparison of Neurological and Cognitive Deficits in Children With ADHD and Anxiety Disorders. *J Atten Disord*. 2018;22:472-485.
46. Hollander E, Schiffman E, Cohen B, Rivera-Stein MA, Rosen W, Gorman JM, Fyer AJ, Papp L, Liebowitz MR. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:27-32.
47. Mergl R, Hegerl U. Neurologische Soft Signs bei Patienten mit Zwangsstörung (Übersichtsreferat) [Neurological soft signs in patients with obsessive-compulsive disorder]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2005;73:504-516.
48. Peralta V, de Jalón EG, Campos MS, Basterra V, Sanchez-Torres A, Cuesta MJ. Risk factors, pre-morbid functioning and episode correlates of neurological soft signs in drug-naive patients with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychol Med*. 2011;41:1279-1289.
49. Gourion D, Goldberger C, Olie JP, Léo H, Krebs MO. Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. *Schizophr Res*. 2004;67:23-31.
50. D'Agati E, Casarelli L, Pitzianti MB, Pasini A. Overflow movements and white matter abnormalities in ADHD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:441-445.
51. Pasini A, D'Agati E, Pitzianti M, Casarelli L, Curatolo P. Motor examination in children with Attention-deficit/hyperactivity Disorder and Asperger Syndrome. *Acta Paediatr*. 2012;101:15-18.
52. Szatmari P, Taylor DC. Overflow movements and behavior problems: scoring and using a modification of Fogs' test. *Dev Med Child Neurol*. 1984;26:297-310.
53. Denckla MB. Revised Neurological Examination for Subtle Signs (1985). *Psychopharmacol Bull*. 1985;21:773-800.
54. Moll GH, Heinrich H, Trott G, Wirth S, Rothenberger A. Deficient intracortical inhibition in drug-naive children with attention-deficit hyperactivity disorder is enhanced by methylphenidate. *Neurosci Lett*. 2000;284:121-125.
55. Cincotta M, Borgheresi A, Boffi P, Vigliano P, Ragazzoni A, Zaccara G, Ziemann U. Bilateral motor cortex output with intended unimanual contraction in congenital mirror movements. *Neurology*. 2002;58:1290-1293.
56. Mayston MJ, Harrison LM, Stephens JA. A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Ann Neurol*. 1999;45:583-594.
57. Denckla MB, Rudel RG. Anomalies of motor development in hyperactive boys. *Ann Neurol*. 1978;3:231-233.
58. Waber DP, Mann MB, Merola J. Motor overflow and attentional processes in normal school-age children. *Dev Med Child Neurol*. 1985;27:491-497.
59. Shaffer D, Schonfeld I, O'Connor PA, Stokman C, Trautman P, Shafer S, Ng S. Neurological soft signs. Their relationship to psychiatric disorder and intelligence in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42:342-351.
60. Epstein JN, Erkanli A, Conners CK, Klaric J, Costello JE, Angold A. Relations between Continuous Performance Test performance measures and ADHD behaviors. *J Abnorm Child Psychol*. 2003;31:543-554.
61. Rubia K, Taylor A, Taylor E, Sergeant JA. Synchronization, anticipation, and consistency in motor timing of children with dimensionally defined attention deficit hyperactivity behaviour. *Percept Mot Skills*. 1999;89:1237-1258.
62. Uslu R, Kapçı EG, Öztö D. Neurological soft signs in comorbid learning and attention deficit hyperactivity disorders. *Turk J Pediatr*. 2007;49:263-269.
63. Seidman LJ, Biederman J, Faraone SV, Weber W, Ouellette C. Toward defining a neuropsychology of attention deficit-hyperactivity disorder: performance of children and adolescents from a large clinically referred sample. *J Consult Clin Psychol*. 1997;65:150-160.
64. Pitcher TM, Piek JP, Barrett NC. Timing and force control in boys with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences and the effect of comorbid developmental coordination disorder. *Hum Mov Sci*. 2002;21:919-945.
65. Vance A, Arduca Y, Sanders M, Karamitsios M, Hall N, Hetrick S. Attention deficit hyperactivity disorder, combined type, dysthymic disorder and anxiety disorders: differential patterns of neurodevelopmental deficits. *Psychiatry Res*. 2006;143:213-222.
66. Cardo E, Casanovas S, de la Banda G, Servera M. Signos neurológicos blandos: ¿tienen alguna utilidad en la evaluación y diagnóstico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad? [Soft neurological signs: are they of any value in the assessment and diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder?]. *Rev Neurol*. 2008;46(Suppl 1):51-54.
67. Chan RC, McAlonan GM, Yang B, Lin L, Shum D, Manschreck TC. Prevalence of neurological soft signs and their neuropsychological correlates in typically developing Chinese children and Chinese children with ADHD. *Dev Neuropsychol*. 2010;35:698-711.
68. Patankar VC, Sangle JP, Shah HR, Dave M, Kamath RM. Neurological soft signs in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Indian J Psychiatry*. 2012;54:159-165.
69. Seetharaman J, Muthumani K, Thirumalaikumarasamy S. A study on comparison of neurological soft signs and minor physical anomalies between siblings of attention deficit hyperactivity disorder children and normal controls. *Int J Contemp Pediatr*. 2017;4:2015-2021.
70. Gong J, Xie J, Chen G, Zhang Y, Wang S. Neurological soft signs in children with attention deficit hyperactivity disorder: Their relationship to executive function and parental neurological soft signs. *Psychiatry Res*. 2015;228:77-82.
71. Hrtanek I, Ondrejka I, Tonhajzerova I, Snircova E, Kulhan T, Farsky I, Nosalova G. The Effect of Methylphenidate on Neurological Soft Signs in ADHD. *Psychiatry Investig*. 2015;12: 545-550.
72. Pitzianti M, D'Agati E, Casarelli L, Pontis M, Kaunzinger I, Lange KW, Tucha O, Curatolo P, Pasini A. Neurological soft signs are associated with attentional dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Cogn Neuropsychiatry*. 2016;21:475-493.
73. Kaneko M, Yamashita Y, Iramina K. Quantitative evaluation system of soft neurological signs for children with attention deficit hyperactivity disorder. *Sensors (Basel)*. 2016;16:116.
74. Alamiri B. Neurological Soft Signs, Cognition in Childhood, Attention deficit hyperactivity disorder and lifetime major depressive disorder. *Harvard University*; 2017.
75. Pitzianti M, Grelloni C, Casarelli L, D'Agati E, Spiridigliozzi S, Curatolo P, Pasini A. Neurological soft signs, but not theory of mind and emotion recognition deficit distinguished children with ADHD from healthy control. *Psychiatry Res*. 2017;256:96-101.

76. Cabradilla RA, de Sagun RQ, Valencia MAAM, Sy M. Neurological soft signs in patients with attention deficit hyperactivity disorder aged 6 to 18 years old at a university hospital: a cross-sectional study. *Journal of Medicine*. 2020;4:407-422.
77. Shiels Rosch K, Dirlikov B, Mostofsky SH. Increased intrasubject variability in boys with ADHD across tests of motor and cognitive control. *J Abnorm Child Psychol*. 2013;41:485-495.
78. Haenlein M, Caul WF. Attention deficit disorder with hyperactivity: a specific hypothesis of reward dysfunction. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987;26:356-362.
79. Cai L, Zhu X, Yi J, Bai M, Wang M, Wang Y, Hu M, Yao S. Neurological soft signs and their relationship with measures of executive function in Chinese adolescents. *J Dev Behav Pediatr*. 2013;34:197-203.
80. Ferrin M, Vance A. Examination of neurological subtle signs in ADHD as a clinical tool for the diagnosis and their relationship to spatial working memory. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53:390-400.
81. Alamiri B, Nelson C, Fitzmaurice GM, Murphy JM, Gilman SE. Neurological soft signs and cognitive performance in early childhood. *Dev Psychol*. 2018;54:2043-2052.