



Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğunda Nörogörüntüleme

Neuroimaging in Developmental Coordination Disorder

© Canan Yıldırım¹, © Gönül Acar², © Mine Gülden Polat², © Emel Mete³, © Reyhan Kaygusuz⁴, © Canan Günay Yazıcı²

¹Ataşehir İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medeniyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Demiroğlu Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Gelişimsel koordinasyon bozukluğu (GKB), motor beceri bozukluğu ile karakterize, çocuğun günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğini önemli ölçüde bozan ve psikososyal iyilik halini olumsuz etkileyen, etiyojisi bilinmeyen bir nöromotor bozukluktur. GKB'nin etiyojisi ve GKB'de görülen motor bozukluğun altında yatan nöral mekanizmaları aydınlatan yeterli bilgi ve kanıt mevcut değildir. GKB'li çocuklarda yapılan nörogörüntüleme çalışmalarının sayısı son yıllarda nörogörüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle birlikte artmaktadır. Bu çalışmalar, GKB'li çocukların fonksiyonel görevler sırasında beynin farklı bölgelerini harekete geçirdiğini, tipik gelişen çocuklara kıyasla ak madde mikroyapısında, serebellum, bazal ganglionlar, parietal lob ve frontal lobun bazı bölümlerinde (medial orbitofrontal korteks ve dorsolateral prefrontal korteks) farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, GKB'nin etiyojistik kökeninin ve patofizyolojisinin aydınlatılmasının uygun tedavi ve müdahale planına karar verilmesinde de kritik öneme sahip olacağı açıktır. Çok sayıda çalışmadan elde edilen bu nörogörüntüleme verilerinin, GKB'li çocuklarda bozulmuş motor fonksiyon ile ilgili nöral mekanizmalarının açıklanmasına katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Gelişimsel koordinasyon bozuklukları, difüzyon tensör görüntüleme, EEG, fMRG, MRG, nörogörüntüleme

Abstract

Developmental coordination disorder (DCD) is a neuromotor disorder of unknown etiology characterized by motor skill disorder, which significantly inhibits the child's ability to perform daily living activities and affects psychosocial well-being. DCD is one of the least understood and studied neuromotor disorders, and little is known about the neural mechanisms underlying motor impairment. This makes it difficult to understand why children with DCD have difficulty in learning motor skills and what is the best intervention to optimize motor functions. With the further development of neuroimaging techniques, the number of neuroimaging studies to understand the underlying mechanisms in children with DCD has increased in recent years. Results from these studies suggest that children with DCD activate different regions of the brain during functional tasks and show differences in white matter microstructure, cerebellum, basal ganglia, parietal lobe, and parts of the frontal lobe (medial orbitofrontal cortex and dorsolateral prefrontal cortex) compared with typically developing children. We believe that these neuroimaging data obtained from numerous studies will contribute to the explanation of neural mechanisms related to impaired motor function in children with DCD.

Keywords: Developmental coordination disorder, diffusion tensor imaging, EEG, fMRI, MRI, neuroimaging

Giriş

Gelişimsel koordinasyon bozukluğu (GKB), motor becerileri uygun yaşta gerçekleştirememeye, motor öğrenme güçlüğü ve koordinasyon bozukluğu ile karakterize nörogelişimsel bir durumdur. GKB, okul çağındaki çocukların yaklaşık %6'sını etkileyen en yaygın görülen gelişimsel bozukluklardan

birdir. GKB'li çocuklar günlük yaşam, okul, iş, eğlence ve oyun etkinlikleri ile ilgili motor becerileri kazanmakta ve gerçekleştirmekte zorluk yaşamaktadırlar (1). GKB'li çocuklarda motor zorluklara anksiyete, özgüven eksikliği, kaygı ve depresyon gibi birçok duygusal ve psikososyal sorunlar da eşlik etmektedir (2). Herhangi bir müdahale yapılmadığında GKB'li çocukların

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Reyhan Kaygusuz, Demiroğlu Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 553 305 74 67 E-posta: reyhankaygusuz@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-2810-2482

Geliş Tarihi/Received: 29.06.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.11.2020

©Telif Hakkı 2021 Türk Nöroloji Derneği
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

yaklaşık %75'inin yetişkinlikte de bu zorlukları ve sorunları yaşamaya devam ettiği tahmin edilmektedir (3).

Toplumda yüksek oranda görülmesine rağmen, GKB'nin etiyojisi ve nasıl geliştiği hakkında çok az şey bilinmektedir. Son 20 yıldaki nörogörüntüleme tekniklerindeki gelişmeler GKB'nin etiyojisi hakkında açıklamaya yönelik çalışmalarını kapsamaktadır. GKB'deki motor fonksiyon bozukluğunun nöroanatomi yapılarla olan ilişkisini araştıran çalışmalar dikkat çekicidir. Ayrıca nörogörüntüleme çalışmaları, GKB'li çocuklara uygulanan terapötik müdahalelerin seçiminde ve bu müdahalelerin etkinliğinin değerlendirilmesi bakımından da kritik önem taşımaktadır.

Bu derlemenin amacı GKB'li çocuklarda mevcut nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen bilgilerin sistematik olarak gözden geçirilmesidir. Farklı araştırma yöntemleri ve farklı sonuçlar içeren çalışmaların derlenmesi ile GKB konusunda ortak bir bakış açısı elde edileceği görülmektedir.

Yöntem

Bu derleme makalesi için 1 Ocak 2000 - 30 Mayıs 2019 tarihleri arasında EMBASE, PubMed, PsycINFO, Science of Web, Ebscohost, CINAHL ve ScienceDirect veritabanları tarandı. Literatür taramamızda "developmental coordination disorders" and "neuroimaging" anahtar kelimelerini ve "GKB" ve "imaging" şeklinde eşdeğerlerini içeren anahtar kelimeler kullanıldı. GKB tanısı Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV veya DSM-V) kriterlerine göre belirlenen ve motor değerlendirme için "Movement Assessment Battery for Children (MABC)" kullanılan çalışmalar dahil edildi. Avrupa Çocukluk Engellilik Akademisi kurallarına göre GKB'nin teşhis edilebileceği minimum yaş 5 olduğundan, 5 yaş ve üstünde katılımcıların olduğu çalışmalar dahil edildi. Serebral palsi gibi ciddi nörolojik bozuklukları içeren çalışmalar dışlandı. Derlemeye pilot çalışmalar dahil edilirken olgu sunumları ve yayın dili İngilizce olmayan makaleler dışlandı.

Bu derlemede 12 fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışması, 4 MRG, 5 difüzyon tensör görüntüleme (DTG) çalışması, 6 elektroensefalogram (EEG) çalışması ve 2 fonksiyonel yakın kızılötesi spektroskopisi (fNIRS) olmak üzere toplam 29 çalışma incelendi. Çalışmalardaki katılımcıların tümü GKB tanı kriterlerine uygundu.

Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu Olan Çocuklarda Nörogörüntüleme Çalışmaları

1- Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

fMRG, kanın oksijenasyonunu ve aktif nöronların metabolik aktiviteledeki değişikliklere bağlı lokal kan akışını ölçen, dolaylı bir nöral aktivite ölçümüdür. Nöral aktivitenin yanıtı olarak kapillerlerde oksihemoglobin miktarı artarken deoksihemoglobin miktarı azalır. Oksihemoglobin ve deoksihemoglobin oranındaki bu değişim fMRG yöntemi ile saptanabilmektedir (4).

GKB'li çocuklarda beyindeki yapısal değişiklikler ele alındığında özellikle sol hemisferdeki inferior parietal korteks ile hem orta frontal korteks hem anterior singulat nükleus arasındaki yolda aktivite artışı gözlenmektedir. Ayrıca sağ hemisferdeki striatum ve parietal korteks arasındaki yolda da aktivite artışı bulunmuştur. Bu aktivite artışının nedeninin

inhibisyon mekanizmalarının zayıf olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tipik gelişenlerde sağ lateralizasyon, GKB'de ise sol lateralizasyon eğilimi vardır. Querne ve ark. (5) GKB'nin nörogelişimsel süreç içerisinde beyin hemisferlerinin gelişimsel farklılıklar göstermesi ile karakterize bir durum olduğunu bildirmişlerdir.

GKB olan çocuklarda sakarlık sıklıkla karşılaşılan klinik bir sorundur. GKB ile birlikte görülen sakarlığın altında yatan nöral mekanizmanın anlaşılmasına yönelik Kashiwagi ve ark. (6) tarafından yapılan bir çalışmada; görsel bir motor görev verilerek beyin aktivasyon alanları fMRG ile incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda Querne ve ark. (5) yaptığı çalışmaya ek GKB'de davranışsal performansta da kayıpların olduğu saptanmıştır. Tipik gelişen çocuklara göre GKB'li çocuklarda superior ve inferior parietal loblarda, sol posterior parietal kortekste ve sol post-sentral girusta beyin aktivitesinin daha az olduğu bulunmuştur. Yazarlara göre, posterior parietal korteks ile sakarlık arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir (6). Posterior parietal korteks ile sakarlık arasındaki bu ilişki, Querne ve ark. (5) sol lateralizasyon hipotezindeki aynı bağlantısallığın bozulduğunu düşündürmektedir.

GKB olan çocukların yaşadığı diğer bir sorun da motor aktiviteledeki yorgunluktur. Yorgunluk ile ilgili klinik gözlemleri destekleyen ilk nörogörüntüleme kanıtı, Zwicker ve ark. (7) 2010 yılında yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada GKB'si olan ve olmayan çocukların ince motor görev sırasında beyin aktivasyon paternlerinde farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. GKB'li çocukların, eklemlerden ve kaslardan gelen zayıf duyuşsal geri bildirimleri görsel bilgiler ile telafi ettikleri ve motor görevler için görsel sistemlere daha fazla güvendikleri bulunmuştur. Ayrıca görsel-uzaysal işleme ilgili olan serebellum lobül VI alanını daha fazla kullandıkları ve motor bir görevi öğrenmek için beyinde iki kat daha fazla alanın aktive olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle GKB'li çocukların hareketi planlama, yürütme ve öğrenme çabalarıyla ilgili bilişsel yorgunluk da yaşadıkları düşünülmektedir.

Zwicker ve ark. (8) 2011'de yaptığı çalışma, GKB'li çocuklarda fMRG taraması kullanarak motor eğitimin etkisini ve beyin aktivasyon paternlerinde meydana gelen değişimleri inceleyen ilk çalışma olmasıyla önemlidir. Yapılan bu çalışmada bir ince motor beceri görevi verilen GKB'li çocukların hem eğitimin başında hem de öğrenme sürecinde beyin tüm bölgelerinde daha düşük sinyalizasyon gösterdiği ortaya konulmuştur. GKB'li çocuklar, 3 günlük görev eğitimi sonrası motor görevin doğru bir şekilde yapılmasında gelişme göstermemiştir. Serebellar-parietal ve serebellar-prefrontal yollarda ve görsel-uzaysal öğrenmeyle ilişkili beyin bölgelerinde daha az aktivasyon saptanmıştır. GKB'li çocuklarda motor becerilerin yetersiz öğrenilmesinin nedeninin nörobiyolojik bir bozukluktan kaynaklandığı düşünülebilir.

GKB'li çocukların reaksiyon süreleri tipik gelişenlere göre daha fazladır. Debrabant ve ark. (9), fMRG kullanılarak GKB'si olan ve olmayan çocuklarda motor zamanlama ve reaksiyon zamanının nöral ilişkilerini araştırdıkları çalışmada GKB'li çocuklarda; sağ dorsolateral prefrontal kortekste, sol posterior serebellumda ve sağ temporo-parietal bağlantıda aktivasyonunun azaldığı dikkat çekmektedir. Görsel veya işitsel uyaranlar eşzamanlı verildiğinde zamansal hataları artmaktadır. Ayrıca görsel uyaranların verilmesi ve zamansal düzenlemelerin yapılması reaksiyon sürelerini geliştirmemektedir.

GKB'li çocukların beklenen sürede cevap verememelerinin gelişimsel bir gecikmeden kaynaklandığı düşünülmektedir (9). Bu bulgular, GKB'li çocukların görsel motor görevleri yerine getirmek için daha fazla çaba harcamaları gerektirdiğini düşündürmektedir. Parmakları üst üste geçirme ve el sıkma görevleri sırasında fMRG kullanarak kortikal aktivasyon artışını sağlayan motor hareket paternlerini karşılaştıran çalışmada, motor hareketin GKB'li çocuklarda tipik gelişen çocuklara göre daha zayıf olduğu bulunmuştur. Yapılan analizlere göre GKB'li çocuklarda el sıkma aktivitesinde bir fark saptanmazken parmakları üst üste geçirme aktivitesinde sol ve sağ superior frontal girus ve sol inferior frontal korteks aktivitesinde artış tespit edilmiştir (10). Biotteau ve ark. (11); GKB'li, gelişimsel dispraksili ve bu iki tanıya da sahip çocuklar ile yaptıkları çalışmada sadece GKB tanılı olguların beyin aktivasyon paternlerinin her iki gruptan da farklılaştığı olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgular, GKB'nin eşlik eden diğer klinik durumlardan bağımsız bir nörobiyolojik mekanizmadan kaynaklandığını düşündürmektedir.

2- Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, güçlü manyetik alanlar ve radyo dalgaları ile biyolojik yapıların ayrıntılı görüntülerini radyasyon kullanmadan elde etmeye yarayan non-invaziv bir nörogörüntüleme aracıdır. Bir MRG tarayıcısı oluşturduğu manyetik alan ile vücuttaki hidrojen atomlarını düzenler. Radyo dalgaları, düzenlenmiş olan bu atomların görüntü oluşturmak için kullanılan sinyalleri üretmelerini sağlar. Böylece beyin yapı ve fonksiyonunu karakterize etmek için farklı görüntüler elde edilebilir. T1-ağırlıklı görüntüleme genellikle beyin anatomisi, ak madde ve gri madde ayrımını yapmaya olanak sağlar. T2-ağırlıklı görüntüleme ise beyin dokusunu ayırt eder, özellikle enflamasyon, demiyelinizasyon ve ak madde değişikliklerinin tanılanmasında kullanımı oldukça uygundur (12).

GKB olan çocuklarda yapılan MRG çalışmalarına göre beyin alanlarında anormal aktivasyonlar olduğu bulunmuştur (8,9,10,13). 2014 yılında Langevin ve ark. (14), GKB'lilerde orbitofrontal korteksin daha ince olduğunu ve bu durumun motor fonksiyon testlerindeki düşük skorlar ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Ayrıca GKB'li çocuklarda yapısal bağlantılarda ayırım ve integrasyonun ve vizüel-motor yolun daha zayıf olduğu bulunmuştur (15).

GKB olan çocuklarda sol posterior serebellar lob gri madde volümü ile çizilmiş eğriyi kalemle izleme ince motor aktivitesindeki motor beceri puanı arasındaki negatif ilişki dikkat çekerken, medial frontal korteksin gri madde volümü ile hareketlerdeki hata arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Gri madde hacmi ile GKB ilişkisini gösteren ilk araştırma olan bu çalışma serebellum ve paryetal lobta GKB ile ilişkili olarak değişiklikler olduğunu göstermektedir (16).

GKB olan çocukların tipik gelişen çocuklar ile aynı nöron ağını kullandığı; otizm spektrum bozukluğunda (OSB) ise global nöronal bağlantının tipik gelişenlerden ve GKB'den farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur. Hem GKB hem OSB'ye sahip olan çocuklar tipik gelişen çocuklara göre motor fonksiyon ile ilişkili beyin bölgelerinde hem yapısal hem de fonksiyonel özellik bakımından farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların, GKB'li çocuklarda sensorimotor yollardaki ak madde organizasyonundan ve OSB'deki motor, duyuşal ve serebellar yollarda mikro yapısal kayıplardan kaynaklandığı saptanmıştır. Aynı çalışmalarda

bu farklılıklar ile motor fonksiyon arasında korelasyon olduğu bulunmuştur (17).

GKB ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuklarda paryetal, frontal ve temporal loblarda kortikal kalınlıkta azalma bulunmuştur. Langevin ve ark.'larının (18) 2015 yılında yaptığı bu çalışma DEHB ve GKB'nin aynı nörobiyolojik belirteçlerden köken aldıklarını destekler niteliktedir. Langevin ve ark.'larının (18) yaptığı bu çalışma motor ve dikkat sorunları olan çocukların kortikal bölgesinin daha ince olduğunu gösteren ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Düşük doğum ağırlığını ve preterm doğumun GKB için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Preterm ya da düşük doğum ağırlığı ile doğmuş olan 7 yaşındaki çocuklarda yapılmış bir MRG çalışmasında sağ ve sol hemisfer ak madde, kaudat nukleus, sağ ve sol hipokampus aktivasyonu ve MABC ile motor performans (<5 yüzdilik) değerlendirilmiştir. Bu çalışma motor performansı düşük olan çocuklarda sağ ve sol hemisfer ak madde aktivasyon zamanının daha düşük olduğunu göstermektedir. Ancak sağ ve sol hipokampal aktivasyon ile kaudat nukleus volüm farkı arasında ilişki bulunmamıştır (19). Düşük doğum ağırlığıyla doğan yaş ortalaması 15 olan adolesanlarda yapılan bir MRG çalışmasında ise orta-ileri ventriküler dilatasyon, fokal ya da diffüz korpus kallosum inceliği, unilateral ya da bilateral azalmış ventriküler ak madde varlığı düşük motor performans ile ilişkili bulunmuştur (20).

Doğumsal stres ile çocukluk çağı GKB arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, yenidoğanlar doğumsal MRG anomalilerine göre sınıflandırılmıştır. Perinatal asfiksi sonrası ensefalopati gelişen yenidoğan bebeklerde MRG anomalileri; sınıf 1: Hasar yok, sınıf 2: Orta hasar, ak madde lezyonları ve sınıf 3: Orta-şiddetli hasar, bazal ganglion/talamus hasarı ve fokal iskemik şeklinde sınıflandırılmıştır. Yenidoğan MRG'de orta/ağır lezyonu olan çocukların tamamında, normal MRG veya hafif lezyonu olan çocukların ise %62'sinde MABC skorları 15. yüzdeliğe kadar fazla bulunmamıştır. Orta/ağır lezyonları olan çocuklar, çocukluk çağı MRG bulguları ile MABC skorunun 15. yüzdeliğe kadar fazla olmaması anlamlı olarak birbiri ile örtüşmektedir (%100). Hafif lezyonu olan veya lezyonu olmayan çocukların %47'sinde MABC skorunun 15. yüzdeliğe kadar fazla olmadığı görülmektedir (21).

3- Difüzyon Tensör Görüntüleme

DTG, aksonlardaki su molekülünün yer değiştirmesinin (ortalama difüzyon) miktarını ve nispi yönünü (fraksiyonel anizotropi) ölçmeye yarayan bir nörogörüntüleme yöntemidir. Günümüzde DTG, beyin ak maddesini non-invaziv olarak görüntüleyebilen tek yaklaşımdır (22). DTG yönteminde kullanılan difüzyon parametreleri şunlardır: Aksiyal difüzyon (aksonların uzunluğu boyunca suyun difüzyonu) ve radyal difüzyon (aksonlara dik su difüzyonu). Bu parametrelerdeki artışlar, iyi çalışan ve senkronize nöral yolların gelişimini destekleyen, farklı beyin bölgeleri arasında bilgilerin verimli ve hızlı bir şekilde aktarılması için daha iyi bir ak madde yapısını yansıtır (23).

GKB olan çocuklarda nörogelişimsel problemlerin ve bu problemlerin altında yatan nedenlerin anlaşılması için ak maddenin yapısının incelenmesi çok önemlidir. Birçok araştırmada beyin ak maddesini incelemede DTG yöntemi kullanılmıştır. Zwicker ve ark. (24) GKB'li olan ve olmayan çocuklarda aksiyal difüzyonun farklı olduğunu fakat radyal difüzyon ve miyelinizasyonun benzer olduğunu tespit etmiştir. Glial hücre morfolojisi açısından

çalışmaya alınan her iki grup arasında bir fark olmadığını fakat aksiyal difüzyonun ise GKB'li çocuklarda daha düşük olmasını aksonlardaki azalmış su oranına ve değişen mikroyapıya bağlı olabileceğini iddia etmişlerdir. GKB'li çocuklarda düşük aksonal difüzyonun nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Ayrıca aksiyal difüzyon ile MABC arasında bir korelasyon olduğu da Zwicker ve ark. (24) tarafından gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan nörogörüntüleme çalışmalarına göre GKB'li çocukların motor planlama ve kognisyonla ilişkili kortikospinal traktuslardaki ak maddelerinde kalıcı nörobiyolojik değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Williams ve ark. (25), GKB'li çocuklarda gerçekleştirdikleri nörogörüntüleme çalışmasında DTG yöntemini kullanarak kortikospinal traktus, superior longitudinal fasikülüs (SLF) ve internal kapsüldeki ak madde difüzyonunu incelemişler ve GKB'li çocuklardaki ak madde difüzyonunun sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. SLF ön ve arka kortikal alanlar arası bağlantıyı sağlayan bir yapıdır. Bu yapıdaki herhangi bir bozukluk dikkat kontrolü, motor hareket hafızası ve hareket planlaması gibi fonksiyonlarda problemler oluşmasına neden olur. Ayrıca internal kapsül de motor beceri ile ilgilidir. Williams ve ark. (25), bu beyin yapılarında görülen azalmış aksonal difüzyonun, GKB'li çocuklarda görülen motor problemlerle ilgili olabileceğini öne sürmüştür. Aynı çalışmada inferior longitudinal fasikülüsteki (ILF) ak madde difüzyonu da incelenmiştir (25). ILF, oksipital ve temporal loblar arası bağlantıyı sağlar ve aynı zamanda vizüel ventral yolu temsil eder. GKB'li çocuklarda vizüel-algisal bilgilerin işlenmesinde problemlerin olduğu bilinmektedir (15). GKB'li çocuklarda görülen vizüel problemlerin ILF'deki düşük aksonal difüzyonla ilgili olabileceği düşünülmektedir (15,25). GKB olan çocukların beyin yapılarında tespit edilen düşük aksonal difüzyonun nedenini inceleyen bir başka çalışmada Hyde ve ark. (26) yaptığı çalışmadır. GKB'li çocukların tipik gelişen normal çocuklara göre SLF'deki akson çapları ve sayılarının daha düşük olduğu saptanmış ve bu durumun motor yeteneklerdeki azalma ile ilgisinin olabileceği öne sürülmüştür (26).

GKB diğer gelişimsel bozukluklarla ve dikkat bozukluğu ile birlikte görülebilmektedir (27). Langevin ve ark. (14) DTG yöntemini kullandıkları nörogörüntüleme çalışmasında dikkat bozukluğu ile birlikte görülen GKB tanısı alan çocuklarda korpus kallosum üstündeki paryetal lob ve aynı zamanda SLF'deki ak maddede aksiyal difüzyonunun azaldığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada korpus kallosum ve parietal lobun primer ve somatosensoryal motor alanları ile arasındaki bağlantılarda anomaliler olduğunu saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmadaki bulgular GKB ve dikkat bozukluğunun aynı etiyolojiyi paylaştıklarını destekler niteliktedir (14).

GKB'de, araştırma bulgularını etkilediğinden, komorbidite konusu da önemlidir. GKB'li çocuklar bir veya daha fazla bozukluğa (örneğin; dikkat bozukluğu, hiperaktivite gibi) sahip olabilir ve beyin gelişiminin disfonksiyon derecesine bağlı olarak, GKB farklı nöral mekanizmalarından kaynaklanabilir (28). Bu nedenle, GKB'yi tanımlamak ve belki de nöral korelasyonları araştırırken diğer komorbiditelerden ayırt etmek önemlidir. Fakat literatürde bu konu ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Bu konunun tam olarak aydınlatılabilmesi için GKB ve komorbiditeleri konusunda daha fazla nörogörüntüleme çalışması yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır (29).

4- Elektroensefalogram

EEG, en eski fonksiyonel beyin görüntüleme tekniğidir ve kafa derisine elektrotların yerleştirilmesi ile birlikte nöronların elektriksel aktivitesini ölçer. EEG, piramidal nöronların dendritleri tarafından üretilen sinaptik değişimlerden yayılan mevcut akımı ölçmekle birlikte milisaniye düzeyinde meydana gelen nöronal olayların görüntülenmesine olanak sağlar. Çalışmalar, EEG'nin beyin çeşitli yapılarındaki bozukluklarından kaynaklanan elektriksel aktiviteleri doğrudan görüntüleyebildiğini ortaya koymaktadır. Bu teknik, MRG'ye göre daha kolay uygulanabilir olduğu için çocuklarda daha fazla tercih edilmektedir (30).

GKB olan çocuklarda yapılan EEG çalışmalarına göre, kortikal alanlardan tespit edilen EEG sinyalleri ile motor fonksiyonlar arasında bir korelasyon mevcuttur. Bu kortikal alanlar: Frontal lob, paryetal lob, sağ ve sol hemisferlerin lateral alanları olarak ifade edilmektedir. Genel olarak, bu araştırmalarda tipik olarak gelişmekte olan çocuklar ile GKB'li çocuklar karşılaştırılmıştır. Elde edilen EEG bulgularına göre GKB'li çocuklar ile normal gelişmekte olan çocukların benzer şekilde performans gösterdiği ancak GKB'li çocukların farklı kortikal aktivasyon paternleri gösterdiği tespit edilmiştir (31,32). Karmaşık kognitif görevlerin yürütülmesinde ihtiyaç duyulan bilgilerin eş zamanlı ve geçici olarak saklanması ve işlenmesinden sorumlu olan motor bellek, etkili problem çözme ve planlama yeteneklerinin temelini oluşturur ve görsel-uzaysal girdiler tarafından desteklenir (33,34). GKB'li çocukların görsel-uzaysal hafızalarında defisitlerinin olduğu belirlenmiştir. Tsai ve ark. (35) GKB'li çocuklara görsel-uzaysal hafıza ile ilgili bir görev vererek bu görev esnasındaki EEG bulgularını incelemişler ve GKB'li çocukların normal yaşlılarına göre tepki verme sürelerinin daha uzun olduğunu, görevi değerlendirme ve yanıt sürecinde ise daha az nöral kaynak tahsis ettiğini saptamışlardır. Pangelinan ve ark. (36) çalışmalarında, GKB'li çocuklar bir bilgisayar ekranına dijital bir kalemle bir daire çizerken, onların EEG sinyallerini kaydetmişler, GKB'li çocukların normal yaşlılarına göre daha az kortikal alanı aktive ettikleri ve EEG sinyal amplitütlerinin de daha düşük olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

GKB olan çocukların yaklaşık olarak %50'sinde dikkat bozukluğu da görülmektedir (37). Bazı çalışmalara göre GKB'li çocukların atipik serebellum ve bazal ganglion aktivasyonuna sahip olduğu ve bu nedenle dikkat dahil birçok yürütme işlevlerinin de etkilenmesinin olası olduğu dile getirilmiştir (38,39). Ayrıca dikkatin nöromusküler motor performansı etkileyebileceği de literatürde belirtilmiştir (40). Bu hipotezden yola çıkarak Fong ve ark. (41) GKB'li çocuklarda motor görevler esnasındaki dikkat seviyelerini EEG yöntemi ile değerlendirmişler ve şu sonuca varmışlardır: Basit ve karmaşık motor görevler esnasında anlık olarak alınabilen EEG sinyalleri sayesinde dikkat ile motor performans arasındaki ilişki daha iyi belirlenebilir. Bu çalışmanın verilerine göre; GKB'li çocukların motor performanslarının ve EEG sinyallerinin normal yaşlılarına göre daha düşük olduğu ve motor performans ile EEG arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur (41).

GKB olan çocukların özellikle bimanuel aktivite gerektiren motor becerilerde zorlandıkları bilinmektedir (42). Bimanuel koordinasyon, her iki beyin hemisferinin motor bölgeleri arasındaki korpus kallosum aracılığı ile olan fonksiyonel bağlanmaya dayanır. Bu nedenle bimanuel koordinasyon, beyin

iletişiminde olası işlev bozukluklarını araştırmak için önemli bir fırsat sunar (43). Blais ve ark. (44) bimanuel aktiviteler esnasında GKB'li çocukların hem hemisferler arası hemde hemisfer içi beyin aktivitelerini EEG yöntemiyle incelemişlerdir. Hemisferler arası bağlantılarının GKB'li çocuklarda normal yaşlıtlarına göre daha az olduğu bulunmuştur. Çalışmada tekrarlı motor görevlerin gerçekleştirilmesi ile GKB'li çocukların intrahemisferik bağlantılarında artışın olmadığı kaydedilmiştir. Bu çalışmanın bulguları GKB'li çocuklarda normal yaşlıtlarına göre farklı motor davranışlar sergilemesine dair yeni nörogörüntüleme kanıtları sunmaktadır. GKB'li çocuklarda atipik beyin gelişiminin hemisferler arası taşınan motor inhibisyon bilgisinden kaynaklanabileceği ve GKB'nin nöral bağlantılarının daha iyi anlaşılması için, özellikle de atipik interhemisferik iletişimde yer alabilecek korpus kallosum yapısının araştırıldığı daha çok çalışmanın yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (44). GKB'li çocukların motor aktiviteler esnasında gösterdiği istemsiz hareketler yüzünden hareket stabilitesinin azaldığı ve bu durumun motor inhibisyon eksikliğinden kaynaklanabileceği literatürde farklı yazarlar tarafından belirtilmektedir (45,46,47).

5- Yakın Kızılötesi Spektroskopisi/Fonksiyonel Yakın Kızılötesi Spektroskopisi

NIRS serebral oksijenlenmeyi ölçmek üzere geliştirmiş bir yöntem olmakla birlikte fNIRS olarak da adlandırılmaktadır. fNIRS, 700-1300 nm dalga boyu aralığında kızılötesi ışın gönderilerek nöronal aktivasyon sırasında kandaki oksihemoglobin ve deoksihemoglobin konsantrasyonundaki değişiklikleri ölçmek için kullanılan non-invaziv bir beyin görüntüleme tekniğidir. GKB'li çocuklarda motor aktivite içeren deneysel protokoller ile beyin fonksiyonlarını analiz eden çalışmalarda kullanılmak için uygun bir nörogörüntüleme yöntemidir. fNIRS, fMRG yöntemi ile benzerlikler göstermekte fakat fMRG'ye göre daha az maliyetli bir yöntemdir ve ayrıca taşınabilir bir cihaz ile uygulanabilmektedir (48).

GKB olan çocuklar üzerinde fNIRS ile yapılan sadece iki çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan ilkinde GKB'li çocuklardan ve tipik gelişen çocuklardan oluşan iki gruba renkleri, şekilleri ve sayılarına göre kartları eşleştirme görevi verilmiş ve bu görev esnasında çocukların dorsolateral prefrontal korteksleri fNIRS yöntemi ile incelenmiştir. GKB'li çocukların dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonu tipik gelişen çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur. Koch ve ark. (49) GKB'li çocukların davranışsal olarak hata payını en aza indirmek için daha çok çaba sarf ettiğini ve bu nedenle kompensatuvar bir şekilde dorsolateral prefrontal kortekste aktivasyonun arttığını öne sürmüşlerdir. fNIRS yönteminin kullanıldığı ikinci çalışmada Çaçola ve ark. (50), vizüel-motor algı ve yazı yazma becerilerini değerlendirmek adına verilen motor görevler esnasında GKB'li çocuklar ile tipik gelişen çocukların kortikal aktivasyon alanları arasında bir fark olup olmadığını incelemişler ve GKB'li çocuklarda tipik gelişen çocuklara göre daha az kortikal alanın aktive olduğunu ve bu aktivasyon alanlarının çoğunlukla ipsilateral yönde olduğunu saptamışlardır. GKB'li çocukların daha çok ipsilateral yolları kullanması GKB'lilerde görülen korpus kallosum bozukluklarına bağlı olabilir (51). Fonksiyonel NIRS gibi gelişmiş nörogörüntüleme tekniklerinin kullanılması ile GKB'lilerde görülen bu atipik nöral bağlantılar

daha iyi analiz edilebilir. Bu nedenle GKB'li çocuklarda gelişmiş nörogörüntüleme tekniklerinin kullanıldığı daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tartışma

Bu literatür taramasından elde edilen sonuçlara göre, GKB'li çocukların motor görevler sırasında tipik olarak gelişen çocuklara kıyasla farklı nöral aktivasyon paternleri gösterdikleri görülmektedir.

Elektroensefalogram

Derlemede yer alan EEG çalışmalarının büyük bir çoğunluğuna göre GKB'li çocukların kortikal aktivasyon için alınan EEG değerleri tipik gelişen çocuklara göre daha düşüktür. Fakat bir çalışmada GKB'li çocukların EEG aktivasyon oranı yüksek bulunmuştur (52). Bunun nedeninin GKB'li çocukların koordinasyon bozuklukları ile ilgili hareketin algısal-motor ve yürütücü fonksiyonlarındaki zorlukları telafi etmek için olduğu iddia edilmiştir (52). GKB'li çocukların verilen motor bir göreve tepki verme süreleri tipik gelişen çocuklara göre gecikmekle birlikte beynin frontal ve santral bölgelerinden elde edilen EEG değerleri de daha düşük bulunmuştur (31,53). Bunun nedeni ise GKB'li çocukların daha az nöral kaynağı devreye sokmasıdır (33,41,44).

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

Derlemede yer alan fMRG çalışmalarına göre GKB'li çocukların tipik gelişen çocuklara göre beynin sol paryetal korteks, serebellum ve bazal ganglion bölgelerinden alınan aktivasyonun daha düşük olduğu; duysal-motor korteks, serebellum ve bazal ganglion alanları arasında atipik bağlantıların olduğu saptanmıştır (54,55,56). Sol paryetal lob üç boyutlu vücut algısı, el-göz koordinasyonu için gerekli somatosensoriyel ve görsel bilginin sağlanması ile şekil, dokunma ve basınç algısından sorumlu beyin bölgesidir (57,58). Serebellum ve bazal ganglionlar motor hareketin planlanması, kas tonusu kontrolü ve vücut dengesinden sorumludur. Paryetal bölgenin işlevsel bozukluklarında; beden algısı, dokunma ve basınç duyularında bozukluklar görülmekle birlikte serebellum ve bazal ganglion bozukluklarında ise hareketin planlanması, kas tonusu ve vücut dengesinde sorunlar görülür (59). GKB'li çocuklarla yapılan çalışmalarda bu çocukların beden algısı, el-göz koordinasyonu, vücut dengesi, basınç ve dokunma duyularında sorunların olduğu belirtilmektedir (60). fMRG çalışmaları da bu sonuçları destekler niteliktedir. Ayrıca GKB'li çocukların ayna nöron sistemlerinde de gelişim bozukluğu olduğu görülmüştür. Bu, durum GKB'li çocukların tipik gelişen çocuklara göre motor imgelemede neden daha fazla sorun yaşadığını bize açıklamaktadır (61). Araştırma bulgularının özeti için Tablo 1'e bakınız.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Derlemedeki MRG çalışmalarına göre GKB'lilerin gri madde hacminin ve kortikal kalınlıklarının tipik gelişen çocuklara göre daha az olduğu ve görülmüştür. Ayrıca atipik olan bu beyin gelişiminin motor fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olabileceği dile getirilmektedir (14,16,18). Fakat MRG çalışmalarında yer alan GKB'li çocukların bir kısmı preterm öyküsü bulunan çocuklardır.

Tablo 1. Nörogörüntüleme ile ilgili literatürde yer alan çalışma bulgularının özeti

İlk yazar, dergi, yıl, yer	Katılımcılar (sayı, yaş aralığı, yaş ortalaması)	Dahil edilme ve çıkarılma kriterleri	Nörogörüntüleme tekniği	Nörogörüntüleme sonuçları
Querne ve ark. (5), Brain Res, 2008, Fransa	GKB: 9 Yaş: 8,0-12,9 (9,9±1,8) TG: 10 Yaş: 8,2-11,6 (10,0±1,1)	GKB: DSM-IV kriterlerine göre GKB teşhisi almış olmak Nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlığı olmayan (örneğin; serebral lezyon, DEHB) IQ >80	fMRG	GKB'li çocuklarda TG'li çocuklara göre; sol hemisferde orta frontal korteks, anterior singulat korteks ve inferior parietal kortekste aktivasyon artmış; sağ hemisferde striatum ve parietal kortekste aktivasyon azalmıştır
Kashiwagi ve ark. (6), Neuroreport, 2009, Japonya	GKB: 12 Yaş: 9-12 (11,4±1,6) TG: 12 Yaş: 9-12 (11,2±1,3)	GKB: DSM-IV kriterlerine göre GKB teşhisi almış olmak MABC <15. percentil IQ >90	fMRG	GKB'li grupta sol parietal korteks ve sol post-santral girusta alanlarında TG grubuna göre daha düşük aktivasyon saptandı Serebellum ve bazal ganglion alanlarında her iki grupta da benzer aktivasyon oranları gözlemlenmiştir
Zwicker ve ark. (7), Pediatrics, 2010, Kanada	GKB: 7 Yaş: 8-12 (10,8±1,5) TG: 7 Yaş: 8-12 (10,9±1,5)	GKB: MABC-2 ≤16. percentil, TG: MABC-2 > 25. percentil IQ >80 DEHB tanısı almamış olmak	fMRG	Her iki gruba da aynı motor görevler verilmesine rağmen her iki grupta da farklı alanların aktive olduğu gözlemlendi GKB grubunda sol parietal lob, sağ orta frontal girus, sağ superior temporal girus ve sağ serebellar lob alanlarında TG grubuna göre daha fazla kortikal aktivasyon saptanırken; TG grubunda ise sol superior ve inferior frontal girusta GKB grubuna göre daha fazla kortikal aktivasyon tespit edilmiştir
Zwicker ve ark. (8), Int J Dev Neurosci, 2011, Kanada	GKB: 7 Yaş: 8-12 (10,8±1,5) TG: 7 Yaş: 8-12 (10,9±1,5)	GKB: MABC-2 ≤16. percentil TG: MABC-2 >25. percentil IQ >80 DEHB tanısı almamış olmak	fMRG	GKB grubu serebellar, parietal ve frontal alanlarda TG grubuna göre daha az kortikal aktivasyon göstermiştir
Debrabant ve ark. (9), Res Dev Disabil, 2013, Belçika	GKB: 17 Yaş: 7-10 (9,4±0,6) TG: 17 Yaş: 7-10 (9,2±0,9)	GKB: MABC-2 ≤5. percentil TG: MABC-2 >16. percentil IQ >85 DEHB tanısı almamış olmak	fMRG	Motor görevler sırasında GKB'li grupta serebellar alanlarda TG grubuna göre daha az kortikal aktivasyon saptanmıştır
McLeod ve ark. (13), Neuroimage Clin, 2014, Kanada	GKB: 7 Yaş: 8-17 (13,0±2,5) DEHB: 21 Yaş: 8-17 (12,5±2,9) GKB + DEHB: 18 Yaş: 8-17 (11,5±3,0) TG: 23 Yaş: 8-17 (11,3±2,8)	GKB: MABC-2 >16. percentil, IQ >80 DEHB: DSM-V kriterlerine göre DEHB tanısı almış olmak	fMRG	GKB, GKB + DEHB gruplarında TG grubuna göre duysal-motor korteks, serebellum ve bazal ganglion alanlarında atipik nöral bağlantıların olduğu tespit edilmiştir

Tablo 1. devamı

İlk yazar, dergi, yıl, yer	Katılımcılar (sayı, yaş aralığı, yaş ortalaması)	Dahil edilme ve çıkarılma kriterleri	Nörogörüntüleme tekniği	Nörogörüntüleme sonuçları
Licari ve ark. (10), Exp Brain Res, 2015, Avusturalya	GKB: 13 Yaş: 8-10 (9,6±0,8) TG: 13 Yaş: 8-10 (9,3±0,6)	GKB: MABC-2 <5. percentil TD: MABC-2 >15. percentil DEHB tanısı almamış olmak	fMRG	GKB'li grupta sağ postsantral girus, sol superior ve inferior frontal girusta daha az kortikal aktivasyon tespit edilmiş, ayrıca ayna nöron sisteminde de defisitlerin olduğu gözlemlenmiştir
Biotteau ve ark. (11), Eur J Paediatr Neurol, 2017, Fransa	GKB: 16 Yaş: 8-12 (9,6 ±1,7) GKB + GD: 16 Yaş: 8-12 (9,9±1,1) GD: 16 Yaş: 8-12 (10,3±1,3)	GKB: MABC-2 ≤5. percentil GD: MABC-2 >16. percentil IQ >85 DEHB tanısı almamış olmak	fMRG	GKB ve GD grubunda premotor kortekste aktivasyon artışı saptanmıştır
McLeod ve ark. (55), Neuroimage Clin, 2016, Kanada	GKB: 6 Yaş: 8-16 (13±2,8) GKB + DEHB: 14 Yaş: 8-16 (11,3±3,8) DEHB: 19 Yaş: 8-16 (12,4±3,1) TG: 21 Yaş: 8-16 (11±2,8)	GKB: MABC-2 <16. percentil DEHB: DSM-V kriterlerine göre DEHB tanısı almış olmak	fMRG	GKB + DEHB grubunda orta frontal girus ve inferior lateral oksipital korteks ile sol duysal-motor korteks arasında sağ duysal-motor kortekse göre daha güçlü bir bağlantı tespit edilmiştir. Oysaki TG, GKB, DEHB gruplarında ise orta frontal girus ve inferior lateral oksipital korteks ile sağ ve sol duysal-motor korteks arasında eşit derecede bir bağlantı saptanmıştır
Thornton ve ark. (56), Hum Mov Sci, 2018, Kanada	GKB: 9 Yaş: 8-12 (10,55±1,67) GKB + DEHB: 18 Yaş: 8-12 (10,94±2,62) DEHB: 20 Yaş: 8-16 (13,5±2,74) TG: 20 Yaş: 8-12 (10,2±2,8)	GKB: MABC-2 <16. percentil DEHB: DSM-V kriterlerine göre DEHB tanısı almış olmak	fMRG	GKB, GKB + DEHB, DEHB gruplarında TG grubuna göre primer duysal ve motor korteks alanlarında daha az aktivasyon tespit edilmiştir
Reynolds ve ark. (54), Int J Dev Neurosci, 2015, Avusturalya	GKB: 10 Yaş: 8-12 (10,18±1,3) TG: 9 Yaş: 8-12 (10,4±1,17)	GKB: MABC-2 <16. percentil TG: MABC-2 >25. percentil	fMRG	GKB grubunda ayna nöron sisteminde defisitlerin olduğu saptanmış ve bundan dolayı motor imgelemede GKB'li çocukların problemler yaşadıkları tezi ortaya konmuştur.
Lloyd ve ark. (16), Magn Reson Med, 2010, İngiltere	GKB: 14 Yaş: 8-13 (10,7±2,7)	GKB: MABC-2 <16. percentil	MRG	Serebellar posterior lob gri madde hacmi ile ortalama karekök hata skoru arasında negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır.
Langevin ve ark. (18), Dev Med Child Neurol, 2015, Kanada	GKB: 14 Yaş: 8-17 (9,9±1,7) GKB + DEHB: 10 Yaş: 8-17 (9,7±2,3) DEHB: 10 Yaş: 8-17 (9,9±1,3) TG: 14 Yaş: 8-17 (11,2±3)	GKB: MABC-2 <16. percentil TG: MABC-2 >25. percentil DEHB: DSM-V kriterlerine göre DEHB tanısı almış olmak	MRG	GKB + DEHB grubunda diğer gruplara göre daha düşük parietal, temporal ve frontal kortikal kalınlık tespit edilmiştir

Tablo 1. devamı

İlk yazar, dergi, yıl, yer	Katılımcılar (sayı, yaş aralığı, yaş ortalaması)	Dahil edilme ve çıkarılma kriterleri	Nörogörüntüleme tekniği	Nörogörüntüleme sonuçları
Caeyenberghs ve ark. (17), Dev Sci, 2016, Avusturalya	GKB: 11 OSB: 15 GKB + OSB: 8 TG: 19 8-12 yaş	GKB: DSM-IV kriterlerine göre GKB teşhisi almış olmak IQ >75	MRG	GKB, OSB, GKB + OSB gruplarında beyin gri madde hacminin beyin bağlantılarında bir göstere olan kümelenme katsayısı TG grubuna göre farklı bulunmuştur Kümelenme katsayısının artışı OSB grubunda sağ inferior frontal girusta, GKB'li grupta sağ lateral orbitofrontal kortekste, GKB + OSB grubunda ise sol temporal ve sağ medial orbitofrontal kortekste tespit edilmiştir Kümelenme katsayısının artışının (nöral mekanizmalardaki fonksiyon bozukluğuna işaret ettiği ve motor görevlerdeki performans düşüklüğü ile ilgili olduğu bulunmuştur
Reynolds ve ark. (61), Int J Dev Neurosci, 2017, Avusturalya	GKB: 22 Yaş: 8-12 (9,9±1,1) TG: 22 Yaş: 8-12 (9,7±1,2)	GKB: MABC-2 <16. persentil TG: MABC-2 >20. persentil DEHB tanısı almamış olmak	MRG	GKB'li çocukların frontal kortekste gri madde hacminin TG grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir
Zwicker ve ark. (24), Pediatr Neurol, 2012, Kanada	GKB: 7 Yaş: 8-12 (10,2±1,6) TG: 9 Yaş: 8-12 (10,4±1,7)	GKB: MABC-2 <16. persentil Kaufmann Brief Intelligence testi >80 Conner Attention Deficit Hyperactivity Disorder Diagnostic scale <70	DTG	GKB'li çocuklarda TG'li çocuklara göre kortikospinal traktustaki ortalama difüzyon miktarı daha düşük bulunmuştur Aksiyal ak madde difüzyonu ile MABC-2 skorları arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır
Langevin ve ark. (14), J Pediatr, 2014, Kanada	GKB: 9 Yaş: 8-12 (11,5±3,18) DEHB: 23 Yaş: 8-12 (12,22±2,68) GKB + DEHB: 26 Yaş: 8-12 (11,78±2,99)	GKB: MABC-2 <16. persentil DEHB: Conner Ebeveyn Değerlendirme ölçeği >95. persentil	DTG	GKB'li çocuklarda paryetal lobda azalmış ak madde difüzyonu, DEHB'li çocuklarda frontal lobda azalmış ak madde difüzyonu, GKB + DEHB'li çocuklarda hem paryetal hem de frontal lobda azalmış ak madde difüzyonu saptanmıştır
Williams ve ark. (25), Neuroreport, 2017, Avusturalya	GKB: 7 Yaş: 18-40 (24,5±7,6) Kontrol grubu: 9 Yaş: 18-40 (26,7±5,5)	GKB: McCarron Assessment of Neuromuscular Development ≤85 Otizm, Asperger's sendromu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı almamış olmak Kontrol grubu: McCarron Assessment of Neuromuscular Development >85 otizm, Asperger's sendromu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı almamış olmak	DTG	GKB grubunda kontrol grubuna göre kortikospinal traktus ve superior longitudinal fasikülüste ak maddenin fraksiyonel anizotropisinde anlamlı bir azalma saptanmış, ayrıca internal kapsül ve inferior longitudinal fasikülüste ak maddenin ortalama difüzyon miktarında anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir

Tablo 1. devamı

İlk yazar, dergi, yıl, yer	Katılımcılar (sayı, yaş aralığı, yaş ortalaması)	Dahil edilme ve çıkarılma kriterleri	Nörogörüntüleme tekniği	Nörogörüntüleme sonuçları
Debrabant ve ark. (15), J Pediatr, 2016, Belçika	GKB: 21 8-10 (9,2±1,1) TG: 20 Yaş: 8-10 (9,4±1,7)	GKB: MABC-2 ≤5. persentil	DTG	Görsel-motor traktuslarda ak madde difüzyonu GKB grubunda daha düşük bulunmuştur
Hyde ve ark. (26), Neuroimage Clin, 2018, Avusturalya	GKB: 7 Yaş: 18-46 (23,29±4,31) Kontrol grubu: 20 Yaş: 18-46 (26,16±4,34)	GKB: DSM-V kriterlerine göre GKB tanısı almış olmak	DTG	GKB grubunda kontrol grubuna göre sol superior longitudinal fasikülüsteki akson çapları ve sayıları daha düşük bulunurken sağ superior longitudinal fasikülüs traktus hacminde de bir azalma saptandı. Bu azalma ile motor becerilerdeki yetersizlikler arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur
Lust ve ark. (53), Child Care Health Dev, 2006, Hollanda	GKB: 10 Yaş: 8-12 (10,4±1,1) TG: 7 Yaş: 8-12 (9,6±1,7) Yetişkinler grubu: 14 Yaş: 19-29 (22,4±4,7)	GKB: MABC-2 <16. persentil	EEG	Sağ ve sol yönde 45 derecelik rotasyonlarla çevrilmiş sağ ve sol el resimlerinin olduğu fotoğrafları tahmin etme testinde; doğru tahmin etme, cevap verme süreleri ve EEG aktivasyonları GKB ve TG grubunda benzer değerlerde bulunurken; yetişkinler grubunda daha iyi sonuçlar elde edilmiş ve bu testin yaşa bağlı değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir
DeCastelnau ve ark. (31), Hum Mov Sci, 2008, Fransa	GKB: 24 (8-9, 10-11, 12-13 yaş aralıkları olarak 3 gruba ayrıldı) TG: 24 (8-9, 10-11, 12-13 yaş aralıkları olarak 3 gruba ayrıldı)	GKB: DSM-IV kriterlerine göre GKB tanısı almış olmak MABC-2 ≤5. persentil IQ >80	EEG	İntrahemisferik bağlantılar için olan EEG bulgularına göre sadece 8-9 yaş aralığındaki GKB'li grupta frontal-santral alanlar arasındaki bağlantıların diğer gruplara göre daha fazla arttığı tespit edildi. Bu bulgulara göre daha küçük yaştaki GKB'li çocukların koordinasyon bozukluklarıyla ilgili olarak hareketin algısal-motor ve yürütücü fonksiyonlarındaki zorlukları telafi etmek için yüksek seviyede bir ön programlama yapmaya ihtiyaç duyduğu görülmektedir. İnterhemisferik bağlantılar için olan EEG bulguları açısından gruplar arası anlamlı bir farklılık bulunmamıştır
Tsai ve ark. (35), Dev Med Child Neurol, 2012, Tayvan	GKB: 24 Yaş: 8-16 (11,4±2,1) TG: 30 Yaş: 8-16 (11,8±2,7)	GKB: MABC-2 ≤5. persentil Otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı almamış olmak	EEG	GKB'li çocukların TG çocuklara göre tepki verme sürelerinin daha geç olduğu ve EEG aktivasyonlarının daha düşük olduğu tespit edildi; ayrıca GKB'li çocukların değerlendirme ve yanıt sürecinde daha az çaba harcadığı ve yanlışları telafi etmede daha az nöral kaynağı devreye soktuğu görülmüştür

Tablo 1. devamı

İlk yazar, dergi, yıl, yer	Katılımcılar (sayı, yaş aralığı, yaş ortalaması)	Dahil edilme ve çıkarılma kriterleri	Nörogörüntüleme tekniği	Nörogörüntüleme sonuçları
Pangelinan ve ark. (36), J Neurophysiol, 2013, Fransa	GKB: 14 Yaş: 6-12 (10,2±2,1) TG: 20 Yaş: 6-12 (9,8±2,2)	GKB: MABC-2 ≤5. persentil Fagard and Corroyer 2003 Handness testine göre dominant elin sağ olduğu tespit edilenler TG: MABC2 ≥25. persentil Gelişimsel bozukluk, nörolojik hastalık ve öğrenme problemi olmayanlar Sağ eli dominant olanlar	EEG	Küçük yaştaki (6-8 yaş) GKB'li çocukların kortikal aktivasyon alanları ve EEG frekans amplitütleri daha azdı. Daha büyük yaştaki (10-12 yaş) GKB'lilerde ise kompensatuvar olarak kortikal aktivasyon alanları ve EEG frekans amplitütleri daha fazla bulundu Bu davranışsal değişikliğin daha iyi bir motor performans sergilemek için olduğu tespit edilmiştir
Fong ve ark. (41), Medicine, Medicine (Baltimore), 2016, Çin	GKB: 86 Yaş: 6-10 (7,9±1,7) TG: 99 Yaş: 6-10 (7,4±1,6)	GKB: MABC-2 ≤5. persentil Bruininks-Oseretsky motor yeterlik testi ≤42	EEG	GKB'li çocukların EEG değerleri TG grubuna göre daha düşük bulunmuştur
Blais ve ark. (44), Dev Sci, 2018, Fransa	GKB: 10 Yaş: 12-16 (13,49±1,76) TG: 10 Yaş: 12-16 (13,47±1,39)	GKB: MABC-2 ≤5. persentil DSM-5 kriterlerine göre dikkat ve hiperaktivite bozukluğu olmayan	EEG	EEG bulgularına göre her iki grubun intrahemisferik bağlantıları benzer bulunurken GKB'li grubun interhemisferik bağlantı sayısı TG grubuna göre daha düşük saptanmıştır
Koch ve ark. (49), Exp Brain Res, 2018, Portekiz	GKB: 10 Yaş: 8-12 (9,9±1,2) TG: 10 Yaş: 8-12 (10,01±1,1)	GKB: MABC-2 ≤5. persentil TG: MABC2 ≥25. persentil Gelişimsel bozukluk, nörolojik hastalık ve öğrenme problemi olmayanlar	NIRS	GKB'li çocukların dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonu tipik gelişen çocuklara göre daha yüksek bulunmuştur
Caçola ve ark. (50), Int J Dev Neurosci, 2018, Amerika	GKB: 10 Yaş: 8-12 (8,46±0,97) TG: 10 Yaş: 8-12 (8,22±0,86)	GKB: MABC-2 ≤5. persentil TG: MABC2 ≥25. persentil Gelişimsel bozukluk, nörolojik hastalık ve öğrenme problemi olmayanlar	fNIRS	TG grubunda GKB grubuna göre primer motor korteks ve premotor kortekste alanlarında hem kontrolateral hem de ipsilateral daha fazla aktivasyonun görüldüğü fNIRS bulgularına göre tespit edilmiştir Ayrıca GKB grubunda aktive olan alanların daha çok ipsilateral yönde olduğu görülmüştür

GKB: Gelişimsel koordinasyon bozukluğu, TG: Tipik gelişen, DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, OSB: Otizm spektrum bozukluğu, MABC: Movement Assessment Battery for Children, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, DTG: Difüzyon tensör görüntüleme, EEG: Elektroensefalogram, NIRS: Yakın kızılötesi spektroskopisi, fNIRS: Fonksiyonel yakın kızılötesi spektroskopisi, GD: Gelişimsel disleksi

Çalışmalardaki örneklem gruplarının heterojen olmasından ve çalışma sayısının az olmasından ötürü beyin gri maddesi hakkında MRG yöntemi ile elde edilen sonuçların genellenmesi söz konusu değildir.

Difüzyon Tensör Görüntüleme

Beynin ak maddesinin analiz edilebileceği tek nörogörüntüleme yöntemi DTG'dir. Derlemedeki DTG çalışmalarına göre GKB'li çocukların ak madde yapısı tipik gelişen çocuklara göre farklıdır. GKB'li çocukların tipik gelişen çocuklara göre, beynin görsel-motor yolları ile parietal ve frontal korteksteki aksiyal difüzyon miktarı daha düşüktür (15,24). Bu atipik ak madde yapısı, GKB'li çocuklarda motor planlama ve kognisyon üzerinde olumsuz etkilere yol açar (25).

Fonksiyonel Yakın Kızılötesi Spektroskopisi

GKB'li çocuklar üzerinde yapılan fNIRS çalışmalarının sayısı az olmakla birlikte bu çalışmalara göre GKB'li çocuklarda tipik gelişenlere göre interhemisferik bağlantılarda farklılıkların olduğu ve nöral bağlantıların daha çok ipsilateral yönde olduğu görülmektedir (49,50).

Sonuç

İleri nörogörüntüleme teknikleri, GKB'nin nöral bağlantılarının daha iyi anlaşılabilmesini, beyin yapısı ve işlevi hakkında detaylı bilgilere ulaşılmasını sağlamaktadır. Ancak araştırmalardaki örneklem sayısının azlığı nedeniyle altta yatan mekanizmayı açıklayacak net bir sonuca ulaşamamıştır. Derlemenin kısıtlılıkları, metin dili Fransızca olan 1 ve tam metnine ulaşamayan 2 çalışmanın dahil edilememiş olmasıdır. Derlemede ele alınan çalışmaların sonuçları çeşitlilik göstermesi nedeniyle literatürde GKB'nin nöroradyolojisi ile ilgili bir fikir birliğine varılmadığı görülmektedir. Farklı olan bu radyolojik bulguların klinik bulgularla ilişkilerini daha iyi ortaya koyan, çok merkezli çalışmalarında yapılması gereklidir. Bu çalışmalarla nörogörüntüleme çalışmalarının, fizyoterapi/ergoterapi ve diğer müdahale yöntemlerini yönlendirerek GKB tedavisi konusunda en etkili yöntemlerin belirlenebileceği düşünülmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Dizayn: C.Y., G.A., M.G.P., Veri Toplama veya İşleme: C.Y., G.A., Analiz veya Yorumlama: C.Y., G.A., M.G.P., E.M., R.K., C.G.Y., Literatür Arama: E.M., R.K., C.G.Y., Yazan: C.Y., G.A., M.G.P., E.M., R.K., C.G.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Zwicker JG, Harris SR, Klassen AE. Quality of life domains affected in children with developmental coordination disorder: A systematic review. *Child Care Health Dev* 2013;39:562-580.

3. Kirby A, Williams N, Thomas M, Hill EL. Self-reported mood, general health, wellbeing and employment status in adults with suspected DCD. *Res Dev Disabil* 2013;34:1357-1364.
4. Steinbrink J, Villringer A, Kempf F, et al. Illuminating the BOLD signal: Combined fMRG-fNIRS studies. *Journal of Magn Reson Imaging* 2006;24:495-505.
5. Querne L, Berquin P, Vernier-Hauvette MP, et al. Dysfunction of the attentional brain network in children with developmental coordination disorder: a fMRG study. *Brain Res* 2008;1244:89-102.
6. Kashiwagi M, Iwaki S, Narumi Y, Tamai H, Suzuki S. Parietal dysfunction in developmental coordination disorder: a functional MRI study. *Neuroreport* 2009;20:1319-1324.
7. Zwicker JG, Missiuna C, Harris SR, Boyd LA. Brain activation of children with developmental coordination disorder is different than peers. *Pediatrics* 2010;126:e678-e686.
8. Zwicker JG, Missiuna C, Harris SR, Boyd LA. Brain activation associated with motor skill practice in children with developmental coordination disorder: an fMRG study. *Int J Dev Neurosci* 2011;29:145-152.
9. Debrabant J, Gheysen F, Caeyenberghs K, Van Waelvelde H, Vingerhoets G. Neural underpinnings of impaired predictive motor timing in children with Developmental Coordination Disorder. *Res Dev Disabil* 2013;34:1478-1487.
10. Licari MK, Billington J, Reid SL, et al. Cortical functioning in children with developmental coordination disorder: a motor overflow study. *Exp Brain Res* 2015;233:1703-1710.
11. Biotteau M, Péran P, Vayssiére N, et al. Neural changes associated to procedural learning and automatization process in developmental coordination disorder and/or developmental dyslexia. *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21:286-299.
12. Barkovich AJ, Raybaud C, (eds). *Pediatrics Neuroimaging*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
13. McLeod KR, Langevin LM, Goodyear BG, Dewey D. Functional connectivity of neural motor networks is disrupted in children with developmental coordination disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage Clin* 2014;4:566-575.
14. Langevin LM, MacMaster FP, Crawford S, Lebel C, Dewey D. Common white matter microstructure alterations in pediatric motor and attention disorders. *J Pediatr* 2014; 164:1157-1164.
15. Debrabant J, Vingerhoets G, Van Waelvelde H, et al. Brain connectomics of visual-motor deficits in children with developmental coordination disorder. *J Pediatr* 2016;169:21-27.
16. Lloyd W, Mon-Williams M, Waiter GD, Williams JH. Developmental coordination disorder: A voxel-based MRI study of neural correlates. *Magn Reson Med* 2010;18:1.
17. Caeyenberghs K, Taymans T, Wilson PH, et al. Neural signature of developmental coordination disorder in the structural connectome independent of comorbid autism. *Dev Sci* 2016;19:599-612.
18. Langevin LM, MacMaster FP, Dewey D. Distinct patterns of cortical thinning in concurrent motor and attention disorders. *Dev Med Child Neurol* 2015;57:257-264.
19. Abernethy LJ, Cooke RW, Foulmer-Hughes L. Caudate and hippocampal volumes, intelligence, and motor impairment in 7-year-old children who were born preterm. *Pediatr Res* 2004;55:884-893.
20. Skranes J, Evensen KI, Løhaugen GC, et al. Abnormal cerebral MRI findings and neuroimpaired in very low birth weight (VLBW) adolescents. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:273-283.
21. Van Kooij BJ, de Vries LS, Ball G, et al. Neonatal tract-based spatial statistics findings and outcome in preterm infants. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:188-194.
22. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system-a technical review. *NMR Biomed* 2002;15:435-455.
23. Snook L, Paulson LA, Roy D, Phillips L, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of neurodevelopment in children and young adults. *Neuroimage* 2005;26:1164-1173.
24. Zwicker JG, Missiuna C, Harris SR, Boyd LA. Developmental coordination disorder: a pilot diffusion tensor imaging study. *Pediatr Neurol* 2012;46:162-167.

25. Williams J, Kashuk SR, Wilson PH, Thorpe G, Egan GE. White matter alterations in adults with probable developmental coordination disorder: An MRI diffusion tensor imaging study. *Neuroreport* 2017;28:87-92.
26. Hyde C, Fuelscher I, Enticott PG, et al. White matter organization in developmental coordination disorder: A pilot study exploring the added value of constrained spherical deconvolution. *Neuroimage Clin* 2018;21:10-25.
27. Dewey D, Cantell M, Crawford SG. Motor and gestural performance in children with autism spectrum disorders, developmental coordination disorder, and/or attention deficit hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:246-256.
28. Zatorre RJ, Fields RD, Johansen-Berg H. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci* 2012;15:528-536.
29. Brown-Lum M, Zwicker JG. Brain imaging increases our understanding of developmental coordination disorder: a review of literature and future directions. *Curr Dev Disord Rep* 2015;2:131-140.
30. Niedermeyer E, da Silva F. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
31. DeCastelneau P, Albaret JM, Chaix Y, Zanone PG. A study of EEG coherence in DCD children during motor synchronization task. *Hum Mov Sci* 2008;27:230-241.
32. Albaret J-M, Chaix Y. Neurobiological bases and neurophysiological correlates of developmental coordination disorders. *Clin Neurophysiol* 2011;42:11-17.
33. Alloway TP, Temple KJ. A comparison of working memory profiles and learning in children with developmental coordination disorder and moderate learning difficulties. *Appl Cognitive Psych* 2007;21:473-487.
34. Baddeley AD. The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 2000;4:417-423.
35. Tsai C, Chang Y, Hung T, Tseng Y, Chen T. The neurophysiological performance of visuospatial working memory in children with developmental coordination disorder. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:1114-1120.
36. Pangelinan MM, Hatfield BD, Clark JE. Differences in movement-related cortical activation patterns underlying motor performance in children with and without developmental coordination disorder. *J Neurophysiol* 2013;109:3041-3050.
37. Barkley RA. The nature of ADHD. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for Diagnosis and Treatment*. New York: Guilford Press; 1990:3-9.
38. Piek JP, Dyck MJ, Nieman A, et al. The relationship between motor coordination, executive functioning and attention in school aged children. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:1063-1076.
39. Wilmut K, Brown JH, Wann JP. Attention disengagement in children with developmental coordination disorder. *Disabil Rehabil* 2007;29:47-55.
40. Lohse KR, Sherwood DE, Healy AF. Neuromuscular effects of shifting the focus of attention in a simple force production task. *J Mot Behav* 2011;43:173-184.
41. Fong SS, Chung JW, Cheng YT, et al. Attention during functional tasks is associated with motor performance in children with developmental coordination disorder: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:37.
42. Gheysen F, Van Waelvelde H, Fias W. Impaired visuo-motor sequence learning in developmental coordination disorder. *Res Dev Disabil* 2011;32:749-756.
43. Serrien DJ. Coordination constraints during bimanual versus unimanual performance conditions. *Neuropsychologia* 2008;46:419-425.
44. Blais M, Amarantini D, Albaret JM, Chaix Y, Tallet J. Atypical inter-hemispheric communication correlates with altered motor inhibition during learning of a new bimanual coordination pattern in developmental coordination disorder. *Dev Sci* 2018;21:121-163.
45. Licari M, Larkin D. Increased associated movements: Influence of attention deficits and movement difficulties. *Hum Mov Sci* 2008;27:310-324.
46. Licari M, Larkin D, Miyahara M. The influence of developmental coordination disorder and attention deficits on associated movements in children. *Hum Mov Sci* 2006;25:90-99.
47. Tallet J, Albaret JM, Barral J. Developmental changes in lateralized inhibition of symmetric movements in children with and without developmental coordination disorder. *Res Dev Disabil* 2013;34:2523-2532.
48. Quaresima V, Bisconti S, Ferrari M. A brief review on the use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for language imaging studies in human newborns and adults. *Brain Lang* 2012;121:79-89.
49. Koch JKL, Miguel H, Smiley-Oyen AL. Prefrontal activation during Stroop and Wisconsin card sort tasks in children with developmental coordination disorder: a NIRS study. *Exp Brain Res* 2018;236:3053-3064.
50. Caçola P, Getchell N, Srinivasan D, Alexandrakis G, Liu H. Cortical activity in fine-motor tasks in children with Developmental Coordination Disorder: A preliminary fNIRS study. *Int J Dev Neurosci* 2018;65:83-90.
51. Sigmundsson H. Perceptual deficits in clumsy children: Inter-and intra-modal matching approach-a window into clumsy behavior. *Neural Plas* 2003;10:27-38.
52. De Castelneau P, Albaret JM, Chaix Y, Zanone PG. A study of EEG coherence in DCD children during motor synchronization task. *Hum Mov Sci* 2008;27:230-241.
53. Lust JM, Geuze RH, Wijers AA, Wilson PH. An EEG study of mental rotation-related negativity in children with Developmental Coordination Disorder. *Child Care Health Dev* 2006;32:649-663.
54. Reynolds JE, Licari MK, Billington J, et al. Mirror neuron activation in children with developmental coordination disorder: a functional MRI study. *Int J Dev Neurosci* 2015;47:309-319.
55. McLeod KR, Langevin LM, Dewey D, Goodyear BG. Atypical within-and between-hemisphere motor network functional connections in children with developmental coordination disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage Clin* 2016;12:157-164.
56. Thornton S, Bra S, Langevin LM, Dewey D. Functional brain correlates of motor response inhibition in children with developmental coordination disorder and attention deficit/hyperactivity disorder. *Hum Mov Sci* 2018;59:134-142.
57. Fogassi L, Luppino G. Motor functions of the parietal lobe. *Curr Opin Neurobiol* 2005;15:626-631.
58. Farah MJ, Wong AB, Monheit MA, Morrow LA. Parietal lobe mechanisms of spatial attention: Modality-specific or supramodal? *Neuropsychologia* 1989;27:461-470.
59. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:236-250.
60. Blank R, Smits-Engelsman B, Polatajko H, Wilson P. European Academy for Childhood Disability (EACD): Recommendations on the definition, diagnosis and intervention of developmental coordination disorder (long version). *Dev Med Child Neurol* 2012;54:54-93.
61. Reynolds JE, Licari MK, Reid SL, et al. Reduced relative volume in motor and attention regions in developmental coordination disorder: A voxel-based morphometry study. *Int J Dev Neurosci* 2017;58:59-64.