

Investigating the Gender Effect on the ADHD Symptoms Based on the Evaluation of Gray Matter Density Changes

Mozhdeh Haddadpour¹, Mahdi Saadatmand^{2*}, Fabrice Wallois³

¹PhD Student, Biomedical Engineering (Faculty of Engineering), Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

^{2*}Associate Professor, Ferdowsi Cognitive Science and Technology Center & Medical Imaging Lab, Department of Electrical Engineering, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

³INSERM, U1105, GRAMFC, Université de Picardie, CHU Nord, Amiens F80000, France
E-mails: mozhdeh.haddadpour@mail.um.ac.ir; saadatmand@um.ac.ir; fabrice.wallois@u-picardie.fr

Abstract

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most prevalent childhood disorders, mainly characterized by inattention, hyperactivity, and impulsivity. These symptoms often manifest differently in males and females. This study investigates the relationship between ADHD and gray matter (GM) density in the brain, with a focus on gender differences. Structural MRI data were obtained from the ADHD-200 database, including 164 male controls, 227 male ADHDs, 129 female controls, and 67 female ADHDs, all aged between 7 and 14 years. Voxel-based morphometry (VBM) analysis was used to compare GM density between ADHD and control groups for each gender. The findings indicate significant GM alterations in specific brain regions: the posterior cingulate gyrus, precuneus, hippocampus, and thalamus in males, and the cerebellum in females. These regions play key roles in cognitive functions such as learning, memory, emotion regulation, and visual processing. As a result, male ADHD patients may experience difficulties in managing these functions, while female patients may particularly struggle with attention compared to their healthy peers. This gender-specific pattern highlights the importance of considering sex differences in the neurobiological basis of ADHD.

Keywords

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), Voxel-based morphometry (VBM), Gender differences, Gray matter density, Structural MRI, Neurodevelopmental Disorders.

Introduction

This section provides an overview of the foundation of ADHD, including its symptoms, the influence of genetic and environmental factors, diagnostic methods, and the utilization of neuroimaging techniques such as VBM method to assess the gray matter density changes due to ADHD. It also highlights disparities in ADHD prevalence and symptom presentation between genders, drawing upon several VBM studies that investigate structural GM changes due to this disease. However, in light of inconsistencies in previous researches, the present study aims to examine MRI data from both male and female participants (both ADHDs and controls) aged 7-14 years and employ just the VBM method to gain further insights.

Proposed Work and Methodology (including comprision, simulation/experimental results and discussion)

In this paper 587 structural MRI images (male ADHDs/male controls and female ADHDs/female controls) were extracted from the ADHD-200 database to investigate the GM density changes due to ADHD between males and females. This paper's methodology involved preprocessing, segmentation, registration, and statistical analysis using the SPM12 software. The results showed significant differences in GM density in various brain regions between ADHD patients and the healthy group, particularly in the posterior cingulate gyrus, precuneus, hippocampus, thalamus in male ADHDs, lingual gyrus in both male and female ADHDs, and cerebellum in female ADHDs. These findings suggest potential difficulties in cognitive and behavioral processes associated with ADHD in these patients.

Conclusion

The GM density changes in the posterior cingulate gyrus, precuneus, and hippocampus regions in boys ADHDs, suggested difficulties in emotion management, motivation, and memory. Also, the thalamus region in male ADHDs is more involvement than in female ADHDs. So, male ADHDs experience greater problems in visual processing, management of cognitive, behavioral, and motor functions. Furthermore, the lingual gyrus was affected by ADHD in both male and females which may cause problems related to visual processing. The cerebellum is more affected by ADHD in females than in males. This finding could be one of the factors contributing to the high occurrence of inattentiveness in ADHD girls.

بررسی تاثیر جنسیت بر علایم ناشی از بیماری بیش‌فعالی بر مبنای ارزیابی تغییرات تراکم ماده خاکستری مغز

مژده حدادپور

دانشجوی دکترا، مهندسی پزشکی (دانشکده مهندسی)، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

مهدی سعادتمند

دانشیار، مرکز علوم و فناوری‌های شناختی فردوسی & آزمایشگاه تصویربرداری پزشکی، گروه مهندسی برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

فابریس والویس

استاد و پزشک، دانشکده پزشکی، دانشگاه پیکاردی ژول ورن، آمیان، فرانسه

چکیده

اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی (ADHD) یکی از شایع‌ترین اختلالات دوران کودکی است که عمدتاً با سه علامت اصلی شامل بی‌توجهی، بیش‌فعالی و تکانش‌گری مشخص می‌شود. این علائم در دختران و پسران به‌صورت متفاوتی بروز می‌یابند. در این مطالعه، رابطه بین اختلال ADHD و تراکم ماده خاکستری (GM) مغز با تمرکز بر تفاوت‌های جنسیتی بررسی شده است. داده‌های تصویربرداری ساختاری MRI از پایگاه داده ADHD-200 استخراج گردید که شامل ۱۶۴ پسر سالم، ۲۲۷ پسر مبتلا به ADHD، ۱۲۹ دختر سالم و ۶۷ دختر مبتلا به ADHD در بازه سنی ۷ تا ۱۴ سال می‌باشد. از روش مورفومتری مبتنی بر واکسل (VBM) برای مقایسه تراکم ماده خاکستری بین گروه‌های ADHD و کنترل در هر جنس استفاده شد. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که در پسران، نواحی شکنج خلفی کمربندی، پیش‌گوه، هیپوکامپ و تالاموس، و در دختران، ناحیه مخچه به‌طور معناداری تحت تأثیر این اختلال قرار گرفته‌اند. این نواحی در فرایندهای شناختی مانند یادگیری، حافظه، تنظیم هیجان و پردازش بینایی نقش دارند؛ از این‌رو، پسران مبتلا به ADHD ممکن است در این عملکردها دچار اختلال شوند، در حالی که دختران بیشتر با مشکلات توجه مواجه‌اند.

کلمات کلیدی

اختلال نقص‌وجهی/بیش‌فعالی (ADHD)، مورفومتری مبتنی بر واکسل (VBM)، تفاوت‌های جنسیتی، تراکم ماده خاکستری، تصویربرداری ساختاری MRI، اختلالات عصبی‌رشدی.

نام نویسنده مسئول: دکتر مهدی سعادتمند

ایمیل نویسنده مسئول: saadatmand@um.ac.ir

تاریخ ارسال مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۱۰

تاریخ(های) اصلاح مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۲۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۲/۰۱

۱-مقدمه

می‌دهد که این بیماری علاوه بر این‌که در کودکان پسر شیوع بالایی دارد، حتی نسبت به کودکان دختر نیز سریع‌تر تشخیص داده می‌شود [۴، ۵]. در این بیماری نیز همچون سایر اختلالات روانشناختی، به‌طور معمول روانپزشکان از پرسشنامه‌های از پیش طراحی شده، گزارش‌های والدین و معلمان، سابقه پزشکی و دیگر تست‌های کیفی مشابه استفاده می‌کنند [۶]. از طرفی امروزه محققان جهت تشخیص و درک دقیق اساس فیزیولوژیکی انواع اختلالات روانشناختی به ویژه بیماری بیش‌فعالی و بررسی تاثیر این بیماری بر مناطق مختلف مغزی، درکنار استفاده از این روش‌های بیان شده، از ارزیابی‌های کمی مبتنی بر سیستم‌های تصویربرداری عصبی ساختاری و عملکردی نظیر تصاویر MRI/fMRI و یا از تحلیل سیگنال‌های الکتروانسفالوگرام استفاده

اختلال نقص توجه/بیش‌فعالی (Attention Deficit Hyperactivity Disorder-ADHD) به عنوان یکی از اختلالات روانشناختی معمول در دوران کودکی به‌شمار می‌آید که می‌تواند با ایجاد مشکلات متعدد، زندگی شخصی و حتی خانوادگی بیمار را نیز مختل کند [۱]. ازجمله علایم شایع این اختلال روانشناختی می‌توان به سه شاخصه نقص‌توجه^۱، فعالیت بیش‌از حد^۲ و تکانشگری^۳ اشاره کرد [۲]. اگرچه عامل اصلی بیماری بیش‌فعالی هنوز مشخص نشده است، اما براساس تجزیه و تحلیل‌های چند متغیره، تاثیر هر دو عامل ژنتیک و محیط در پیدایش این بیماری پررنگ‌تر می‌باشد [۳]. همچنین در رابطه با تاثیر ژنتیک و وراثت در ابتلا به بیماری بیش‌فعالی، تحقیقات نشان

³ Impulsivity

¹ Inattention
² Hyperactivity

بر این اوتنیک و همکاران [۲۰] نیز در بررسی تاثیر فاکتور جنسیت در طی یک مطالعه مبتنی بر حجم، کاهش حجم ناحیه هسته دمدار سمت راستی^{۱۶} را در مردان بیمار بیش فعال نسبت به گروه سالم هم جنس خود گزارش دادند. در مطالعه دیگری روش و همکاران [۲۱] نیز با انجام روش حجم سنجی مبتنی بر VBM بر روی بیماران بیش فعال ۴-۵ ساله، نشان دادند که این بیماری منجر به کاهش حجم نواحی هسته دمدار، گلوبوس پالیدوس و تالاموس در کودکان در سنین پیش از ورود به مدرسه می گردد که البته در کودکان پسر بین شدت علائم این بیماری و تغییرات حجم نواحی پوتامن و تالاموس همبستگی وجود داشت. همچنین لو و همکاران [۲۲] نیز کاهش حجم قابل توجه ناحیه پوتامن راست و در مقابل افزایش قابل توجه حجم ناحیه مربوط به میدان پیشانی چپ چشم^{۱۷} را در بیماران بیش فعال پسر ۷-۱۶ ساله نتیجه گرفتند. علاوه بر این نوع پژوهش ها، در یکی از متاآنالیزهای انجام گرفته شده توسط هاپینسون و همکاران [۲۳]، کاهش حجم قابل ملاحظه ناحیه کمپرسی مغز^{۱۸} را در بیماران زن مبتلا به ADHD نسبت به بیماران مرد و در مقابل کاهش حجم قابل ملاحظه ناحیه جسم پینه ای قدامی^{۱۹} در کودکان و نوجوانان پسر بیش فعال گزارش دادند. در حالت کلی در بیان نتایج هر کدام از مقالات به طور معمول به دلیل ناهمگونی جمعیت شرکت کننده، عدم در نظر گرفتن فاکتورهای مهم نظیر سن و جنسیت و بکاربردن روش های مختلف اندازه گیری، ناسازگاری های مشاهده می گردد. این پژوهش نیز جهت غلبه حداکثری بر این عدم سازگاری در نتایج و همچنین یافتن پاسخ به هدف اصلی و بنیادین وجود ارتباط بین دو مقوله دلیل وجود تفاوت ها در نوع و شدت بروز علائم بیماری بیش فعالی در دو جنس مذکر و مونث با یکدیگر و تغییرات تراکم GM بر روی نواحی خاصی از مغز در اثر این بیماری، تمامی داده های ساختاری MRI خود را در محدوده سنی مشخص (۷-۱۴ سال) و به صورت جداگانه در هر دو جنس مذکر و مونث تحت اعمال روش VBM قرار می دهد.

در حالت کلی این پژوهش در ادامه به صورتی که شرح داده می شود، قالب بندی می گردد. در بخش ۲ مبنای روش پیشنهادی توضیح داده می شود. در بخش ۳ نیز نتایج این پژوهش گزارش شده که در دو زیر قسمت پایگاه داده و گزارش نتایج شرح داده شده است. در بخش ۴ نیز به مقایسه و بحث این پژوهش در جهات مختلف با مطالعات پیشین (در قالب توأم توضیحات و جدول) پرداخته شده است. در نهایت بخش ۵ نیز به نتیجه گیری، جمع بندی کلی و پیشنهادهایی برای پژوهش های آتی اختصاص داده شده است.

۲- شرح روش پیشنهادی

همان طور که پیش تر ذکر شد، پژوهش انجام شده به دنبال یافتن پاسخ این سوال اساسی می باشد که کدام یک از نواحی مغزی موجود بر روی ماده GM مغز تحت تاثیر بیماری بیش فعالی در دو جنس مذکر و مونث قرار می گیرد که در اثر این تاثیرپذیری، علائم متفاوت مرتبط با نقش های این نواحی (نواحی درگیر) در بیماران بیش فعال مذکر و مونث ظاهر می شود. در واقع یافتن پاسخ این سوال به عنوان اصلی ترین هدف و وجه تمایز این پژوهش با سایر مطالعات مشابه در این زمینه می باشد. از این رو در راستای تحقق هدف مذکور، جهت ارزیابی تراکم GM در تصاویر MRI ساختاری بیماران بیش فعال در هر دو جنس مذکر و مونث، از روش تماماً خودکار VBM در جعبه ابزار CAT12 [۲۴] که در

می کنند [۷-۹]. برای این منظور پژوهشگران معمولاً از روش ها و ابزارهای متداولی نظیر روش مورفومتری مبتنی بر وکسل^۴ (VBM) جهت ارزیابی این تغییرات بهره می گیرند. در واقع این روش یک رویکرد محاسباتی آناتومیک عصبی بوده که با دارا بودن مراحل اصلی پیش پردازشی نظیر بخش بندی مغز^۵ به سه کلاس ماده خاکستری^۶ (GM)، ماده سفید^۷ (WM) و مایع مغزی نخاعی^۸ (CSF)، نرمالیزاسیون مکانی، هموارسازی^۹ و آنالیزهای آماری می تواند تفاوت های محلی تراکم بافت های مغزی به خصوص ماده خاکستری مغز (GM) را در اثر انواع اختلالات عصبی و روانی نظیر ADHD در سطح وکسل اندازه گیری کند [۱۰]. در این پژوهش نیز از روش VBM جهت ارزیابی تغییرات تراکم ماده خاکستری مغز (GM) در اثر بیماری ADHD بین دو گروه سالم و بیمار اعم از مذکر و مونث استفاده شده است.

۱-۱- مروری بر پژوهش های پیشین

پژوهش های متعددی از روش VBM در بیان تغییرات ساختاری مغز ناشی از بیماری بیش فعالی استفاده کرده اند. برای مثال، ویلگس و همکاران [۱۱] هم با بکاربردن این روش دریافتند که بیماری ADHD در کودکان و نوجوانان منجر به کاهش حجم ماده خاکستری به صورت محلی در خوشه های موجود در نواحی پیشانی دو طرفه^{۱۰}، آهیانه ای راست^{۱۱} و گیجگاهی راست^{۱۲} در مقایسه با گروه افراد سالم می شود. به همین ترتیب، بوناس و همکاران [۱۲] نیز با استفاده از روش حجم سنجی VBM، کاهش حجم GM را در بیماران بیش فعال نوجوان ۱۱-۱۷ ساله در نواحی مربوط به قشر کمربندی قدامی^{۱۳}، قشر پس سری^{۱۴}، هیپوکامپ/آمیگدال دو طرفه و مخچه نتیجه گرفتند. از طرفی با در نظر گرفتن عامل جنسیت به عنوان یکی از عوامل مهم در شیوع بیماری ADHD و همچنین بروز علائم مرتبط شناخته شده با این بیماری [۱۳]، تحقیقات نشان می دهد که مردان در مقایسه با زنان (با نسبت تقریبی ۴ به ۱) به طور کلی پتانسیل بیشتری در ابتلا و تشخیص بیماری بیش فعالی دارند [۱۴، ۱۵]. همچنین نتایج یکی از پژوهش های معروف مبتنی بر فاکتور جنسیت، دلیل مهم و اصلی شیوع گسترده بیماری بیش فعالی در مردان نسبت به زنان و همچنین تشخیص سریع این بیماری در جنس مذکر را در بروز علائم بیماری ADHD به صورت واضح در جنس مذکر عنوان کرده است [۱۶]. به طوری که در کودکان پسر بیشترین علائم بیماری بیش فعالی در زمینه فعالیت بیش از حد و رفتارهای تکانشی ظاهر شده و در کودکان دختر علائم بی توجهی و بی دقتی پررنگ تر می باشد، لذا والدین کودکان پسر سریع تر از والدین کودکان دختر متوجه بیماری بیش فعالی در فرزندان شان شده و اقدامات تشخیصی و درمانی را زودتر شروع می کنند [۱۷، ۱۸]. علاوه بر ارزیابی ها و تشخیص کیفی این بیماری، تحقیقات نشان می دهد که یکی از دلایل شایع بروز هرگونه علائم بیماری بیش فعالی در هر دو جنس مذکر و مونث را می توان به تغییرات ساختاری در نواحی مختلف مغزی مرتبط با هر کدام از این علائم نسبت داد. در این راستا، در پژوهشی که توسط سیمور و همکاران [۱۹] در زمینه تاثیر بیماری بیش فعالی در دو جنس مذکر و مونث انجام گرفته شده بود، نشان دادند که این بیماری در کودکان پسر ۸-۱۲ ساله منجر به کاهش قابل توجه حجم در نواحی گلوبوس پالیدوس دوطرفه^{۱۵}، آمیگدال و هیپوکامپ نسبت به هموعان سالم خود می گردد. این در حالی است که در کودکان دختر بیمار تغییرات ساختاری قابل توجهی مشاهده نشد. علاوه

¹² Right temporal

¹³ Anterior cingulate cortex

¹⁴ Occipital cortex

¹⁵ Bilateral globus pallidus

¹⁶ Right caudate nucleus

¹⁷ Frontal eye field

¹⁸ Splenium

¹⁹ Anterior corpus callosum

⁴ Voxel Based Morphometry (VBM)

⁵ Segmentation

⁶ Gray Matter

⁷ White Matter

⁸ CerebroSpinal Fluid

⁹ Smoothing

¹⁰ Bilateral frontal

¹¹ Right parietal

تصاویر MRI ورودی اعم از سالم و بیمار بیش فعال این بار با تصویر الگوی استاندارد مرجع جدید با همان روش تطبیق مستوی اعتمادی و همکاران [۲۷]، به فضای استاندارد MNI نگاشت داده می شوند. بلوک بعدی پس از اعمال تطبیق داده های ورودی، مربوط به نگاشت تمامی تصاویر GM استخراج شده در فضای اصلی تصویر به فضای استاندارد، جهت انجام مابقی مراحل پردازشی نظیر تحلیل های آماری پژوهش می باشد. واضح است که هر تصویر MRI ورودی خام جهت نگاشت به فضای استاندارد با تصویر الگوی استاندارد جدید ساخته شده در این پژوهش، با تبدیل بهینه مشخص و منحصر به فردی نگاشت می یابد. حال در این پژوهش هریک از این تبدیل های بهینه مستخرج مختص هر تصویر، بر تصاویر GM بدست آمده در فضای اصلی آن ها اعمال می گردد. نتیجه این نگاشت به صورت تصاویر GM در فضای استاندارد، که در این بلوک دیاگرام به صورت نمادین مخزن مشخص شده است، ذخیره می گردد. در روش VBM به کار گرفته شده در این مطالعه، جهت بهبود دقت بخش بندی بافت ها و کاهش نویز احتمالی موجود در فرایندهای تطبیق و بخش بندی، تمامی تصاویر GM موجود در مخزن در بلوک دیاگرام شکل ۱ تحت عملیات هموارسازی توسط کرنل گاوسی (عرض ۸ میلی متر) قرار می گیرند. حال پس از این مرحله، نوبت به پاسخ دادن به سوال بنیادین نگارش این مقاله "اختلال و تغییرات ساختاری در کدام یک از نواحی مغزی موجود بر GM مغز، منجر به بروز علائم متفاوت در بیماران بیش فعال مذکر و مونث می گردد؟" می باشد. این مرحله در بلوک های مربوط به انجام آنالیزهای آماری قابل دریافت می باشد. برای این منظور در این بلوک دیاگرام، روش آزمون t دو نمونه ای (2sample t-Test) در نرم افزار SPM12 جهت تجزیه و تحلیل آماری این پژوهش انتخاب شده است. لازم به ذکر است که این آزمون آماری در دو مرتبه مابین بیماران مذکر بیش فعال و گروه سالم مذکر و بیماران بیش فعال مونث و گروه سالم مونث انجام گرفته شده است. همچنین در تعریف مدل آماری مورد استفاده در این مطالعه، فاکتورهای سن و دست راستی و چپی بودن به عنوان متغیرهای کمکی و حجم کل GM به عنوان معیار اندازه گیری عمومی در هر آنالیز گروهی جنس مذکر و مونث انتخاب شده است. در گام بعدی پس از ساخته شدن مدل آماری در هر دو آنالیز گروهی جنس مذکر و مونث، می بایست خوشه هایی متشکل از وکسل هایی با ویژگی های مشابه مشخص گردد. در واقع خوشه بندی در روش VBM امکان شناسایی و گروه بندی وکسل ها بر اساس ویژگی های آماری آن ها را فراهم کرده تا الگوهای فضایی تغییرات مغز در اثر اختلالات روانشناختی نظیر ADHD مشخص گردد. به طور معمول هر پژوهشی جهت گزارش نتایج خود، حداقل تعداد وکسل ها در هر خوشه را مشخص می کند. در این پژوهش نیز فقط خوشه های بیشتر از ۱۰ وکسل گزارش شده است. همچنین شایان ذکر است که در این پژوهش تمام آنالیزهای آماری با تفاوت معنی دار ($P \text{ value} = 0.05$) انجام گرفته شده است. گام نهایی در بلوک دیاگرام ترسیم شده به تعیین اسامی نواحی مغزی که خوشه های تعیین شده در مرحله قبل آن ها را در بر گرفته اند، مربوط می شود که تحت عنوان فرایند جزنگاری^{۲۵} انجام می پذیرد. در این پژوهش جهت انجام این فرایند از اطلس برچسب گذاری شده AAL3v1 [۲۸] به دلیل دارا بودن مزایای مهمی چون وضوح فضایی دقیق، تعریف بخش های فرعی نظیر قشر کمر بندی قدامی، هسته های مختلف تالاموس و سایر نواحی مغزی، نتایج جامع تری را نسبت به سایر اطلس های برچسب گذاری شده پیشین ارائه می دهد. نتایج این مرحله از بلوک دیاگرام به صورت تعیین نواحی مغزی با اختلاف تراکم GM قابل توجه بین بیماران ADHD و گروه سالم در هر دو گروه مذکر و مونث، ثبت می گردد.

نرم افزار SPM12 [۲۵] موجود است، استفاده شده است. از آنجایی که این روش تراکم ماده خاکستری مغز را به صورت وکسل به وکسل ارزیابی می کند، لذا نتایج بدست آمده در این پژوهش دقیق تر و جامع تر خواهد بود.

روش به کار گرفته شده در این پژوهش به صورت گام به گام در بلوک دیاگرام شکل ۱ نشان داده شده است. اولین مرحله در این بلوک دیاگرام در رابطه با عملیات پردازشی اولیه بر روی داده های ورودی تصاویر MRI می باشد. یکی از موارد مهمی که قبل از توضیح درباره عملیات اولیه پردازشی می بایست بر آن تاکید گردد، شرط محدودیت سنی (۷-۱۴ سال) و همچنین انتخاب تعداد بالایی (۱۶۴ مورد سالم مذکر و ۱۲۹ مورد سالم مونث، ۲۲۷ مورد بیمار بیش فعال مذکر و ۶۷ نمونه بیش فعال مونث) از داده های تصویربرداری MRI در هر دو جنس مذکر و مونث می باشد. از آنجایی که بیماری بیش فعالی جز یکی از اختلالات روانشناختی تکاملی می باشد، لذا در نظر گرفتن رنج سنی ۷-۱۴ سال در انتخاب داده ها را می توان به عنوان یکی از نقاط قوت این پژوهش لحاظ کرد. چرا که این بازه سنی در فرایند رشد و تکامل دوران کودکی و ورود به دوران اوایل نوجوانی در بررسی علائم بیماری بیش فعالی در هر دو جنس مذکر و مونث جز گروه های سنی مهم تلقی می شود. علاوه بر شرط محدودیت سنی لحاظ شده در این پژوهش، فراوانی جمعیت داده های MRI انتخاب شده نیز می تواند در بالا بردن اطمینان از نتایج حاصل شده سهم موثری را ایفا کند. در رابطه با عملیات پردازشی اولیه بر روی داده های ورودی بر طبق این بلوک دیاگرام، ابتدا تمام تصاویر ورودی MRI اعم از سالم و بیش فعال به دو دسته مجزای مذکر و مونث تقسیم می شوند. سپس تمامی تصاویر ورودی با استفاده از جعبه ابزار CAT12 [۲۴] در فضای اصلی تصویر تحت اعمال فرایندهای پیش پردازشی و بخش بندی قرار می گیرند. نتیجه پردازش های حاصل از این گام به صورت تصاویر GM در فضای اصلی هر تصویر توسط جعبه ابزار CAT12 می باشد.

همچنین یکی دیگر از موارد مهمی که در این پژوهش بدان توجه شده است به کارگیری روش های پردازشی به روز و پرکاربردی چون CAT12 در بخش بندی تصاویر ورودی MRI می باشد. این نرم افزار آنالیزی به دلیل دارا بودن ویژگی های بارزی چون به روز بودن، بخش بندی محلی تطبیق داده شده^{۲۰}، بخش بندی پیشینه تطبیق پسینه^{۲۱} (AMAP)، بخش بندی جزئی حجم^{۲۲}، درون یابی داخلی، حذف نویز، پیش پردازش های مستوی و نرمال سازی مکانی معمولاً عملکرد بهتری را در مطالعات تجزیه و تحلیل های تغییرات ساختاری نواحی مختلف مغزی به نسبت VBM8 و یا SPM12 ارائه می دهد [۲۶]. گام بعدی در این بلوک دیاگرام رسم شده مربوط به اعمال پردازش های مربوط به تطبیق سخت مستوی^{۲۳} جهت برطرف کردن تفاوت های کلی و فیزیولوژیکی هر تصویر خام ورودی نظیر اندازه و جهت گیری سر با تصویر الگوی مرجع استاندارد می باشد. در این پژوهش تصاویر ورودی دو مرتبه با تصاویر مرجع استاندارد ICBM152 و تصویر الگوی جدید (جدید) تطبیق داده می شوند. به طوری که به منظور ساختن تصویر الگوی مرجع استاندارد جدید مختص داده های این پژوهش، ابتدا تمامی تصاویر MRI سالم ورودی با تصویر مرجع استاندارد ICBM152 توسط روش پیشنهاد داده شده اعتمادی و همکاران [۲۷] تحت اعمال تطبیق مستوی قرار می گیرند. به طوری که اساس کلی این روش تطبیق بر مبنای بدست آوردن تبدیل بهینه از طریق پیشینه کردن ضریب همبستگی متقاطع^{۲۴} و الگوریتم نزولی گرادینت تطبیقی، می باشد. در ادامه از تمامی تصاویر تطبیق یافته سالم در مرحله پیشین میانگین گیری کرده و به عنوان تصویر الگوی مرجع استاندارد جدید در سایر مراحل پردازشی مورد استفاده قرار می گیرد. در گام بعدی تمامی

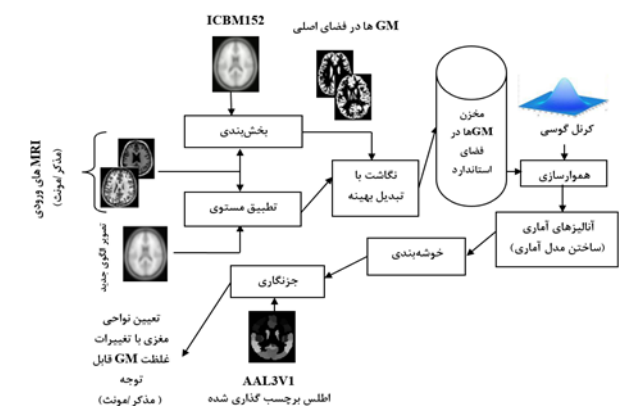
²³ Affine registration²⁴ Cross-correlation coefficient²⁵ Parcellation²⁰ Local adaptive segmentation²¹ Adaptive maximum a posteriori-AMAP²² Partial volume

۳- پایگاه داده پژوهش و گزارش نتایج بدست آمده

در این قسمت از پژوهش در نظر داریم تا ابتدا به شرح مختصری از پایگاه داده مورد استفاده در این پژوهش پرداخته و سپس نتایج بدست آمده در این پژوهش را گزارش دهیم.

۳-۱- پایگاه داده مورد استفاده در این پژوهش

پیش از گزارش نتایج، ابتدا پایگاه داده مورد استفاده شرح داده می‌شود. این پژوهش از تصاویر ساختاری MRI ای که به صورت عمومی و رایگان در پایگاه داده ADHD-200 موجود در وب سایت NITRC استفاده کرده است. این پایگاه داده متشکل از گروهی از سازمان‌ها و موسسات پزشکی می‌باشد که در سال ۲۰۱۱ تحت عنوان یک رقابت جهانی و با هدف استخراج نشانگرهای زیستی مناسب جهت تشخیص بیماری ADHD گرد هم آمده بودند [۲۹]. در این مطالعه از پایگاه داده مذکور مجموعاً ۵۸۷ تصویر MRI ساختاری که شامل ۲۹۳ داده سالم و ۲۹۴ بیمار ADHD در محدوده سنی ۷-۱۴ سال انتخاب شده است. در شرح جزئیات بیشتر از این داده‌ها، از بین ۲۹۳ تصویر MRI سالم، ۱۶۴ مورد مذکر و ۱۲۹ مورد مونث هستند. همچنین از ۲۹۴ نمونه بیمار ADHD، ۲۲۷ مورد مذکر و ۶۷ نمونه مونث می‌باشند. هر کدام از این تصاویر خام ورودی (بدون اعمال پردازش) دارای ابعاد متفاوتی با یکدیگر بوده به طوری که پس از تطبیق با تصویر اطلس استاندارد، با همدیگر هم‌بعد و هم‌سایز می‌گردند (سایز وکسل‌های همگی به $1/5 \times 1/5 \times 1/5$ میلی‌متر و ابعاد آن‌ها $121 \times 145 \times 121$ تبدیل شدند).



شکل ۱- بلوک دیاگرام روش پیشنهادی

۳-۲- گزارش نتایج

در این پژوهش تمامی فرایندهای پردازشی از جمله تجزیه و تحلیل‌های آماری توسط یک سیستم رایانه‌ای با مشخصات Intel Core i7 و حافظه اصلی ۱۶ گیگابایت در محیط برنامه نویسی MATLAB انجام گرفته شده است. همچنین تمام نتایج بدست آمده حاصل از اعمال روش پیشنهادی در دو جدول ۱ و ۲ گزارش شده است. به طوری که جدول شماره ۱ نشان دهنده خوشه‌های استخراج شده (در دو جنس مذکر و مونث) با تغییرات معنی‌دار به همراه وکسل‌های تشکیل دهنده در هر خوشه می‌باشد. به بیان واضح‌تر اعداد موجود در جدول شماره ۱ نشان دهنده تعداد کل وکسل‌های تشکیل دهنده هر خوشه استخراج شده با تغییرات معنی‌دار در اثر اعمال روش پیشنهادی شرح داده شده می‌باشد. در این جدول هر خوشه با یک نام منحصر به فرد که شامل حرف اول هر جنسیت (به ترتیب "M"=Male و "F"=Female برای دسته‌های مذکر و

مونث) و شاخص سیستم شماره گذاری رومی آن‌ها مشخص شده است. به عنوان مثال، خوشه Mi تعیین کننده اولین خوشه استخراج شده در بیان تفاوت‌های گروهی تغییرات تراکم GM در بین بیماران مذکر ADHD و گروه افراد سالم مذکر می‌باشد. براساس این جدول (جدول ۱) در تجزیه و تحلیل گروهی جهت بررسی تغییرات تراکم GM ناشی از بیماری بیش‌فعالی در دو جنس مذکر و مونث به ترتیب ۷ و ۹ خوشه با تغییرات قابل ملاحظه در سطح وکسل یافت گردید که هر کدام از این خوشه‌ها دارای تعداد مختلفی وکسل با کاهش و یا افزایش تراکم محلی می‌باشند که با علامت‌های $\downarrow$ و $\uparrow$ در هر نیمکره مغزی راست/چپ (Left-L/Right-R) مشخص شده‌اند. در جدول ۲ نیز نتایج این پژوهش به گونه‌ای دیگر بیان شده است. به طوری که در این جدول نواحی مغزی تشکیل دهنده خوشه‌های مستخرج در جدول شماره ۱ ابتدا در سه گروه بزرگ نواحی قشر مغزی، زیرقشر مغزی و مخچه طبقه‌بندی شده و سپس میزان تغییرات تراکم GM مغز اعم از کاهش و یا افزایش ($\downarrow$ و $\uparrow$) در اثر بیماری بیش‌فعالی در هر دو آنالیز گروهی مذکر و مونث، در واحد میلی‌مترمکعب بیان شده‌اند. به طوری که این مقادیر عددی از حاصلضرب تعداد وکسل‌های تشکیل دهنده هر ناحیه مغزی در سایز وکسل تصویر الگو استاندارد $1/5 \times 1/5 \times 1/5$ میلی‌متر بدست آمده است. جهت درک بهتر نتایج بدست آمده، در شکل‌های شماره ۲ و ۳ چند نمونه از خوشه‌های استخراج شده در دو جنس مذکر و مونث به ترتیب به دو صورت شماتیک و برش سه بعدی نمایش داده شده است. در شکل ۲ هر کدام از لکه‌های زرد رنگ نماینده خوشه‌های مستخرج بوده و در شکل ۳ نیز لکه‌های قرمز رنگ خوشه‌ها را نمایش می‌دهند.

همچنین براساس نتایج بدست آمده در جدول ۲، نواحی موجود در قشر مغزی نظیر شکنج خلفی کمربندی^{۲۶} و پیش‌گوه^{۲۷} فقط در بیماران مذکر بیش‌فعال نسبت به هم‌نوعان سالم خود دچار کاهش تراکم GM شده‌است. به نحوی که تغییرات تراکم GM ناحیه شکنج خلفی کمربندی در نیمکره چپ 14 mm^3 و در نیمکره راست 24 mm^3 بدست آمده است. ناحیه پیش‌گوه راست نیز فقط 3 mm^3 در اثر بیماری بیش‌فعالی کاهش تراکم محلی GM داشته است. این در حالی است که ناحیه شکنج زبانی^{۲۸} به عنوان یکی دیگر از نواحی موجود در قشر مغزی در هر دو جنس مذکر و مونث در اثر بیماری بیش‌فعالی، افزایش تراکم GM داشته است. به طوری که در بیماران بیش‌فعال جنس مذکر این ناحیه 14 mm^3 و در بیماران جنس مونث 7 mm^3 افزایش تراکم GM از خود نشان داده است. از طرفی نتایج جدول شماره ۲ درگیری دو ناحیه موجود در نواحی زیرقشر مغزی شامل هیپوکامپ و تالاموس را در اثر بیماری بیش‌فعالی نشان می‌دهد. به طوری که ناحیه هیپوکامپ فقط در بیماران بیش‌فعال جنس مذکر عمدتاً به صورت کاهش تراکم GM (در نیمکره چپ: 24 mm^3 کاهش تراکم GM و 7 mm^3 افزایش تراکم GM، در نیمکره راست: 24 mm^3 کاهش تراکم GM) و ناحیه تالاموس (هسته‌های مختلف این ناحیه) در هر دو جنس مذکر و مونث با افزایش تراکم GM در این بیماران نتیجه شده است. همچنین در هسته‌های تالاموس، تغییرات تراکم GM در هر دو جنس مذکر و مونث بیش‌فعال، به صورت مطلقاً افزایشی بدست آمده است. علاوه بر نواحی موجود در قشر و زیر قشر مغزی، بیشترین تغییرات تراکم GM در اثر بیماری بیش‌فعالی در ناحیه مخچه رخ داده است. اگرچه زیرنواحی مخچه در بیماران بیش‌فعال مذکر نیز تحت تاثیر این بیماری قرار گرفته است، با این حال در کودکان دختر ADHD، هم تنوع زیرنواحی و هم مجموع تغییرات تراکم GM مغز در زیر نواحی مخچه بیشتر از کودکان پسر بوده و عمدتاً به صورت مطلقاً افزایشی و دوطرفه (نیمکره راست و چپ) نیز می‌باشد. همچنین ناحیه ورمیس و زیرنواحی آن نیز در بیماران ADHD دختر و هم پسر افزایش تراکم GM داشته است. به نحوی

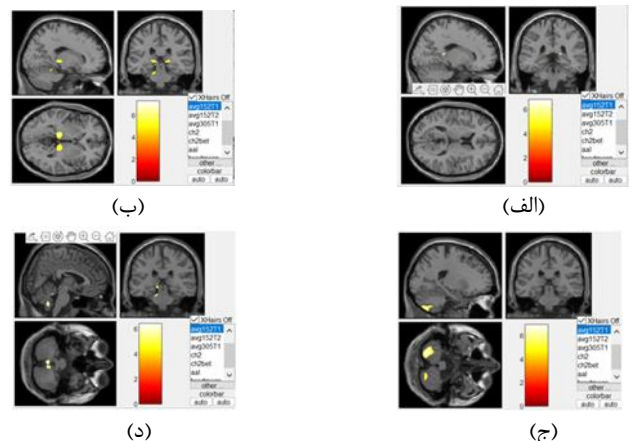
²⁸ Lingual

²⁶ Cingulate-Post

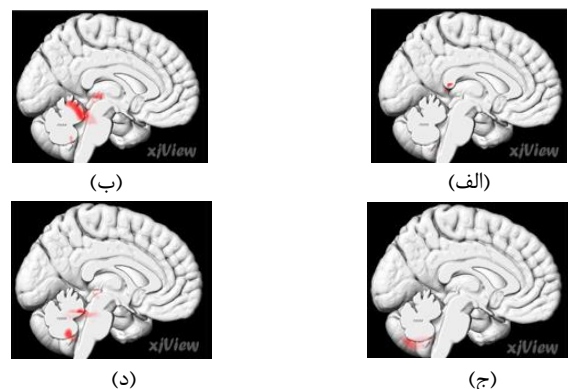
²⁷ Precuneus

مرد گزارش دادند. این در حالی است که ناکانو و همکاران [۳۲] افزایش حجم GM در دو ناحیه شکنج خلفی کمربندی و پیش‌گوه در بیماران بیش‌فعال بدون در نظر گرفتن جنسیت نتیجه گرفتند. از طرفی، ناحیه شکنج زبانه‌ای که یکی دیگر از زیرنواحی‌های قشر مغزی به حساب می‌آید که در هر دو جنس مذکر و مونث در اثر بیماری ADHD، افزایش تراکم GM داشته است. افزایش حجم GM در ناحیه شکنج زبانه‌ای در بیماران بیش‌فعال بدون در نظر گرفتن عامل جنسیت در مطالعه پیشین توسط حدادپور و همکاران [۳۳] نیز گزارش شده بود. در مقابل در پژوهش انجام گرفته شده توسط گونچیسورن و همکاران [۳۴]، کاهش حجم GM در شکنج زبانه‌ای در بیماران بیش‌فعال پسر نتیجه گرفته شده است. در حالت کلی این سه ناحیه (شکنج خلفی کمربندی، پیش‌گوه و شکنج زبانه‌ای) موجود در قشر GM مغزی به ترتیب در مدیریت طیف وسیعی از فرایندهای شناختی، رفتاری، نظیر حافظه فضایی، پردازش‌های بینایی/فضایی، بازیابی حافظه، عملیات خودپردازشی و بینایی نقش مهمی دارند [۳۵-۳۷]. از آرو این امکان وجود دارد که بیماران ADHD با مشکلاتی مرتبط با موارد بیان شده در زندگی شخصی و آینده خود مواجه شوند. همچنین براساس نتایج گزارش شده در این پژوهش، دو ناحیه هیپوکامپ (فقط در بیماران مذکر) و تالاموس (در هر دو جنس مذکر و مونث) جز ناحیه زیر قشر مغزی در اثر بیماری بیش‌فعالی تغییرات تراکم GM داشته‌اند. در رابطه با تاثیرپذیری ناحیه هیپوکامپ و با صرف‌نظر از دخالت فاکتور جنسیت، اوننیک و همکاران [۲۰] کاهش حجم این ناحیه را در بیماران بیش‌فعالی که همزمان سابقه افسردگی مزمن داشته و همچنین تحت مصرف دارو قرار گرفته بودند در مقایسه با گروه افراد سالم گزارش دادند. ونگ و همکاران [۳۸] نیز در پژوهش خود نشان دادند که حجم ناحیه هیپوکامپ در اثر بیماری بیش‌فعالی در گروه مذکر بیمار کاهش یافته است. در واقع اصلی‌ترین نقش هیپوکامپ را می‌توان به تثبیت اطلاعات از حافظه کوتاه مدت به بلند مدت و تشکیل خاطرات اپیزودیک یا اتوبیوگرافیک جدید از طریق تشخیص رویدادها، مکان‌ها و محرک‌های جدید نسبت داد [۳۹]. لذا این احتمال وجود دارد که بیماران بیش‌فعال پسر به دلیل درگیر شدن ناحیه هیپوکامپ، دچار مشکلاتی در زمینه مدیریت حافظه نیز شوند. از طرفی ناحیه تالاموس اگرچه در هر دو جنس مذکر و مونث درگیر بیماری بیش‌فعالی شده است، اما با این وجود در بیماران پسر هم تنوع هسته‌های درگیر این ناحیه و هم مجموع تراکم GM تغییر یافته در اثر ADHD به نسبت کودکان بیمار دختر بیشتر می‌باشد. در مجموع این ناحیه به عنوان یک پایگاه اصلی در مغز، در مدیریت و تنظیم اطلاعات حسی بدن نظیر بینایی و شنوایی، تنظیم خواب، هوشیاری، یادگیری، حافظه و انتقال و تعدیل اطلاعات بینایی نیز دخیل می‌باشد [۴۰-۴۲]. به‌طور جزئی‌تر در بیان نقش‌های برخی از هسته‌های ناحیه تالاموس می‌توان عنوان کرد که، هسته‌های داخلی و قدامی تالاموس در تنظیم حافظه و احساسات نقش داشته، در حالی که هسته‌های داخلی در تنظیم برانگیختگی و توجه نقش دارند. همچنین هسته پولوینار^{۲۹} به عنوان بزرگترین هسته تالاموس با تقسیم شدن به سه قسمت میانی، قدامی و تحتانی به ترتیب در یکپارچه کردن اطلاعات حسی از روش‌های مختلف، توجه و ادراک و پردازش‌های مربوط به بینایی نقش مهمی ایفا می‌کنند [۴۳]. علاوه براین، هسته جنیکولیت^{۳۰} این ناحیه نیز در مدیریت و تنظیم پردازش‌های مربوط به بینایی نقش دارند [۴۰]. به‌طور مشابه، فو و همکاران [۴۴] و ایوانو و همکاران [۴۵] نیز افزایش تراکم GM را در ناحیه تالاموس برای بیماران بیش‌فعال نتیجه گرفتند. با این حال بتی و همکاران [۴۶] و روش و همکاران [۲۱]، کاهش حجم ناحیه تالاموس را در بیماران ADHD در مقایسه با گروه افراد سالم گزارش کردند. همچنین زیرنواحی مخچه نیز در هر دو جنس بیماران

که در بیماران مذکر هم تنوع زیرنواحی ورمیس و هم تغییر تراکم GM نسبت به بیماران مونث بیشتر می‌باشد.



شکل ۲- نمایش شماتیک تعدادی از خوشه‌های استخراج شده در آنالیزهای گروهی مذکر و مونث در اثر بیماری ADHD. (الف): آنالیز کاهش تراکم GM در بیماران جنس مذکر، (ب): آنالیز افزایش تراکم GM در بیماران جنس مذکر، (ج): آنالیز کاهش تراکم GM در بیماران جنس مونث، (د): آنالیز افزایش تراکم GM در بیماران جنس مونث.



شکل ۳- نمایش برش سه بعدی (نمای جانبی) تعدادی از خوشه‌های استخراج شده در آنالیزهای گروهی مذکر و مونث در اثر بیماری ADHD. (الف): آنالیز کاهش تراکم GM در بیماران جنس مذکر، (ب): آنالیز افزایش تراکم GM در بیماران جنس مذکر، (ج): آنالیز کاهش تراکم GM در بیماران جنس مونث، (د): آنالیز افزایش تراکم GM در بیماران جنس مونث.

۴-مقایسه و بحث بر روی نتایج

این قسمت از پژوهش به مقایسه و بحث بر روی نتایج بدست آمده با مطالعات پیشین مرتبط اختصاص داده شده است. از این‌رو در هر دو قالب بیان توضیحات و جدول مقایسه‌ای در رابطه با این موضوع بحث خواهد شد.

همان‌طور که در قسمت گزارش نتایج بدان اشاره گردید، دو ناحیه شکنج خلفی کمربندی و پیش‌گوه فقط در بیماران مذکر بیش‌فعال نسبت به هموعان سالم خود دچار کاهش تراکم GM شده‌است. کاهش حجم این دو ناحیه بدون لحاظ کردن فاکتور جنسیت در پژوهش کارمونا و همکاران [۳۰] نیز گزارش شده است. همچنین در رابطه با تاثیرپذیری ناحیه پیش‌گوه، نیکل و همکاران [۳۱] نیز کاهش حجم GM در این ناحیه را فقط در بیماران بیش‌فعال

³⁰geniculate

²⁹ Thal-Pulvinar

عملکرد منطقی دارد. چرا که بالا بودن فراوانی جمعیت داده‌ها در هر پژوهشی منجر به بالا رفتن قابلیت اطمینان و دقت در نتایج بدست آمده می‌گردد. همچنین در رابطه با شرط محدودیت سنی این پژوهش در انتخاب داده‌ها می‌توان ادعا کرد که بیماری بیش‌فعالی به دلیل آن‌که جز یکی از اختلالات روانشناختی تکاملی می‌باشد، لذا این رنج سنی (۷-۱۴ سال) به عنوان بازه مهم و حیاتی در رشد و تکامل دوران کودکی و اوایل نوجوانی در بررسی علایم بیماری بیش‌فعالی در هر دو جنس مذکر و مونث به حساب می‌آید. علاوه بر این، نکته مهم دیگر در بیان تفاوت‌ها و برتری‌های این پژوهش نسبت به سایر پژوهش‌های متفاوت در این زمینه می‌توان به انتخاب نوع روش پردازشی و ابزارهای پردازشی مورد استفاده در این پژوهش اشاره کرد. به طوری‌که در این مطالعه جهت ارزیابی تغییرات تراکم ماده خاکستری مغز در اثر بیماری بیش‌فعالی به صورت جداگانه در دو جنس مذکر و مونث از روش تماماً خودکار VBM موجود در جعبه ابزار CAT12 استفاده شده است. از آنجایی که این روش تراکم ماده خاکستری مغز را به صورت وکسل به وکسل ارزیابی می‌کند، لذا نتایج دقیق‌تری بدست خواهد آمد. همچنین استفاده از نرم‌افزار آنالیزی CAT12 جهت بخش‌بندی داده‌های تصویربرداری با مزایای که پیش‌تر به آن‌ها پرداخته شده است و به کارگیری الگوریتم تطبیق مستوی (پاسخ سوال ۵-دور اول-جزئی) جدید پیشنهاد داده شده توسط اعتمادی و همکاران [۲۷]، از دیگر تفاوت‌ها و برتری‌های این پژوهش نسبت به سایر مقالات در این زمینه به حساب می‌آید. در نهایت در رابطه با جمع‌بندی نتایج بدست آمده در این پژوهش، پی‌بردن به وجود ارتباط بین تغییرات آناتومیک نواحی نظیر شکنج‌های خلفی کمربندی، پیش‌گوه، هیپوکامپ و تالاموس در بیماران بیش‌فعال مذکر و ناحیه مخچه در بیماران بیش‌فعال مونث با پاتوفیزیولوژی بیماری بیش‌فعالی از طریق در نظر گرفتن عملکردهای اصلی هر کدام از این نواحی تغییر ساختاریافته مذکور در مغز می‌باشد.

۵- نتیجه‌گیری

در این قسمت خلاصه نتایج این پژوهش شرح داده شده و به نتیجه‌گیری کلی از این پژوهش پرداخته می‌شود. از آنجایی که سه ناحیه شکنج خلفی کمربندی، پیش‌گوه و هیپوکامپ که فقط در کودکان بیش‌فعال پسر دچار تغییرات تراکم GM در اثر این بیماری شده‌اند، لذا با در نظر گرفتن وظایف اصلی این سه ناحیه که پیش‌تر ذکر شده‌است، می‌توان این احتمال را داد که بیماران ADHD پسر به نسبت کودکان بیمار دختر، بیشتر در معرض مشکلاتی نظیر مدیریت احساسات، انگیزه و به خصوص حافظه در دوران کودکی و نوجوانی خود قرار می‌گیرند. همچنین ناحیه شکنج زبانه‌ای که در هر دو جنس مذکر و مونث تحت تاثیر بیماری بیش‌فعالی قرار گرفته بود، این امکان وجود دارد که این بیماران در پردازش‌های مربوط به بینایی نیز دچار مشکل شوند. علاوه بر این، به دلیل تاثیرپذیری بالای ناحیه تالاموس در بیماران بیش‌فعال مذکر و با در نظر گرفتن نقش‌های اصلی این ناحیه، احتمال بروز اختلالات مربوط به پردازش‌های بینایی، فرایندهای شناختی، رفتاری و حرکتی در این بیماران به نسبت بیماران بیش‌فعال دختر بالا می‌باشد. در نهایت با توجه به اینکه هم مجموع تغییرات تراکم GM و هم تنوع زیرنواحی‌های درگیر مخچه در اثر بیماری بیش‌فعالی در بیماران جنس مونث بیشتر از بیماران جنس مذکر می‌باشد، لذا با در نظر گرفتن نقش این ناحیه در فرایندهای شناختی مهم نظیر توجه، می‌توان ادعا کرد که در کودکان بیمار دختر به نسبت کودکان بیمار پسر، علایم بی‌توجهی مشهودتر باشد. همچنین در جهت بهبود این پژوهش می‌توان در مطالعات آتی جهت بدست آوردن نتایج بهتر و دقیق‌تر، از مواردی نظیر به‌کارگیری مطالعات طولی، بررسی علایم بیماری بیش‌فعالی در هر دو جنس مذکر و مونث در طبقه‌بندی‌های سنی مشخص مانند دو سال، بررسی همزمان

بیش‌فعال مذکر و مونث درگیر این بیماری شده‌اند. با این حال این درگیری در کودکان دختر ADHD به نسبت کودکان بیمار پسر بیشتر بوده و عمدتاً به صورت مطلقاً افزایشی و دوطرفه (نیمکره راست و چپ) نیز می‌باشد. در رابطه با نقش اصلی ناحیه مخچه، با وجود این‌که این ناحیه دارای نقش اصلی در زمینه کنترل حرکتی و تعادل می‌باشد، اما با این حال در تنظیم عملکردهای شناختی نظیر توجه، تمرکز، زبان، خواندن کلمات و کنترل هیجانی نیز نقش دارد [۴۷]. در این باره برخی از مطالعات نیز نشان دادند که ناحیه مخچه ممکن است در تعدیل توجه عاطفی و احساسی نیز دخیل باشد [۴۹]. یافته فوق در واقع یکی از دلایل شایع بودن علامت بی‌توجهی/بی‌دقتی در کودکان دختر بیش‌فعال به نسبت بیماران پسر را توجیه می‌کند. همچنین این نتیجه با نتایج پژوهش منتشر شده توسط کلینیک کلیولند (Cleveland Clinic) در زمینه شایع بودن علامت بی‌توجهی در زنان مبتلا به اختلال بیش‌فعالی سازگاری دارد. علاوه بر این محققان مدعی شده‌اند که اگرچه بیماران بیش‌فعال مونث از مشکلاتی نظیر فعالیت بیش از حد و رفتارهای تکانشی در کنار مشکلات عدم توجه و تمرکز رنج می‌برند، اما علامت بی‌توجهی در آن‌ها به نسبت دیگر علایم این بیماری مشهودتر می‌باشد [۵۰]. ویلدالن و همکاران [۵۱] نیز واضح بودن علامت بی‌توجهی در زنان بیش‌فعال نسبت به مردان بیش‌فعال نتیجه گرفتند. علاوه بر درگیری ناحیه مخچه در اثر بیماری بیش‌فعالی، ناحیه ورمیس و زیرنواحی آن نیز در هر دو جنس مذکر و مونث بیش‌فعال افزایش تراکم GM داشته است. به طوری‌که فراگیری این بیماری در ناحیه ورمیس در بیماران مذکر به نسبت بیماران مونث مشهودتر می‌باشد. از نظر موقعیت آناتومیکالی، ناحیه ورمیس با قرار گرفتن در داخل مخچه نخاعی، ورودی‌های حسی را از سر و قسمت‌های نزدیک بدن از طریق مسیرهای نخاعی صعودی دریافت کرده و هرگونه آسیب و اختلالات این ناحیه می‌تواند منجر به افسردگی بالینی، نمایش عاطفی رفتارهای نامناسب و همچنین اختلالات حرکتی در این بیماران نیز گردد [۵۲]. اگرچه تغییرات تراکم GM مخچه و ورمیس در اثر بیماری بیش‌فعالی در اکثر مطالعات پیشین به صورت کاهشی گزارش شده‌اند [۵۳، ۵۴]، اما با این حال در یکی از مطالعات، محققان افزایش حجم برخی از زیرنواحی مخچه و ورمیس را در بیماران ADHD پسر در مقابل گروه افراد سالم گزارش دادند [۵۵].

تا به این قسمت از پژوهش، با در نظر گرفتن نقش‌های اصلی هر کدام از نواحی درگیر شرح داده شده در اثر بیماری بیش‌فعالی، دلیل وجود برخی از تفاوت‌های موجود در نوع بروز علایم ADHD در دو جنس مذکر و مونث را با تغییرات تراکم GM مغز در اثر این بیماری (هم‌راستا با هدف اصلی این پژوهش) قابل توجیه می‌کند. همچنین در ادامه، این پژوهش با ۷ مقاله مشابه دیگر از لحاظ هدف اصلی هر مطالعه، ویژگی‌های داده‌های مورد استفاده، روش به‌کار گرفته شده و همچنین نتایج بدست آمده در قالب جدول شماره ۳ مورد مقایسه و بررسی قرار می‌گیرد که این مقاله را از مطالعات پیشین متمایز می‌کند. جمع‌بندی مواردی که در هر کدام از زیربخش‌های این مقاله در رابطه با وجه تمایز این مقاله با سایر مقالات به صورت موردی بیان شده بود و همچنین مطالب جدول شماره ۳ نشان می‌دهد که این پژوهش ابتدا از لحاظ هدف اصلی مقاله که یافتن دلیل وجود اختلاف در بروز علایم بیماری بیش‌فعالی در دو جنس مذکر و مونث با یکدیگر با تغییرات تراکم GM در اثر این بیماری می‌باشد، با سایر مقالات مشابه تفاوت اصلی و بنیادین دارد. این در حالی است که سایر مقالات مشابه به طور دقیق‌تر و واضح‌تر به این مقوله نپرداخته بودند. نکته دیگر در رابطه با ویژگی داده‌های مورد استفاده در این پژوهش در مقایسه با سایر پژوهش‌های مشابه شرح داده شده می‌باشد. به طوری‌که این مطالعه هم از لحاظ فراوانی جمعیت داده‌های مورد استفاده در هر دو جنس مذکر و مونث (۲۹۳ داده سالم و ۲۹۴ داده بیمار بیش‌فعال) و هم از لحاظ رنج سنی داده‌های تصویربرداری (۷-۱۴ سال) از دیگر مقالات مشابه در این زمینه متفاوت بوده و

تقدیر و تشکر

این پژوهش/توسعه فناوری/محصول بر اساس قرارداد شماره ۹۴ پ ۹۵ توسط ستاد توسعه علوم و فناوریهای شناختی ایران مورد حمایت قرار گرفته است

تصاویر ساختاری و عملکردی (fMRI/MRI) در ارزیابی عملکرد نواحی تحت تاثیر بیماری بیش‌فعالی، گنجانیدن داده‌های بزرگسال جهت بررسی روند تغییرات GM و علائم این بیماری در دو جنس مذکر و مونث در دوران بزرگسالی و همچنین استفاده ترکیبی از روش‌های یادگیری عمیق و روش VBM در تحلیل و آنالیز داده‌های تصویربرداری استفاده کرد.

جدول ۱- شناسایی خوشه‌های معنی‌دار استخراج‌شده در دو جنس مذکر و مونث که شامل برچسب خوشه، تعداد وکسل‌های معنی‌دار، تعیین نیمکره‌های مغز (Left-L/Right-R) و نوع خوشه (کاهش تراکم محلی = ↓ یا افزایش تراکم محلی = ↑)

رنج سنی	مذکر				مونث			
	برچسب	تعداد وکسل‌ها	L/R (چپ/راست)	افزایش/کاهش	برچسب	تعداد وکسل‌ها	L/R (چپ/راست)	افزایش/کاهش
۷-۱۴ سال	Mi	20	L	↓	Fi	1100	L	↓
	Mii	2	L	↓	Fii	121	R	↓
	Miii	15	R	↓	Fiii	290	L&R	↑
	Miv	9	L	↓	Fiv	10	L	↑
	Mv	34	L&R	↑	Fv	314	L	↑
	Mvi	1622	L&R	↑	Fvi	22	R	↑
	Mvii	191	R	↑	Fvii	32	R	↑
					Fviii	7	L	↑
					Fix	12	R	↑

جدول ۲. مقایسه تفاوت‌های تراکم GM در نواحی مغزی استخراج شده در اثر بیماری ADHD در دو جنس مذکر و مونث نسبت به هم‌نوعان سالم.

	نواحی مغزی	تغییرات تراکم GM در مذکر (mm ³)	تغییرات تراکم GM در مونث (mm ³)
قشر مغزی	Cingulate_Post-(L R)	14↓ 24↓	- -
	Lingual-(L R)	14↑ -	7↑ -
	Precuneus-(L R)	- 3↓	- -
زیر قشر مغزی	Hippocampus-(L R)	7↑, 24↓ 24↓	- -
	Thal_VPL-(L R)	3↑ 253↑	- 37↑
	Thal_IL-(L R)	78↑ 24↑	- -
	Thal_LGN-(L R)	10↑ 91↑	- -
	Thal_MGN-(L R)	41↑ 27↑	3↑ 3↑
	Thal_PuA-(L R)	57↑ 37↑	- -
	Thal_PuM-(L R)	152↑ 37↑	- -
	Thal_PuI-(L R)	122↑ 176↑	14↑ -
مخچه و وریمیس	Cerebellum_Crus2-(L R)	- -	176↓ 14↓
	Cerebellum_3-(L R)	834↑ 1104↑	334↑ 74↑
	Cerebellum_4_5-(L R)	675↑ 581↑	625↑ 78↑
	Cerebellum_6-(L R)	- -	101↑ 30↑
	Cerebellum_7b-(L R)	- -	577↓ 68↓
	Cerebellum_8-(L R)	68↓ -	2960↓ 327↓,3↑
	Cerebellum_9-(L R)	81↑ 20↑	361↑ 503↑
	Vermis_1_2	172↑	27↑
	Vermis_3	425↑	74↑
	Vermis_4_5	999↑	-
	Vermis_9	14↑	111↑

جدول ۳- بررسی ۷ مقاله مشابه با این پژوهش از لحاظ هدف اصلی هر مطالعه، روش مورد استفاده، ویژگی‌های داده‌ها و همچنین نتایج بدست آمده

پژوهش	هدف اصلی پژوهش	روش مورد استفاده	نوع و تعداد داده‌ها	نتایج بدست آمده
ماهون و همکاران [۵۶]	بررسی حجم لوب پیشانی در پسران و دختران مبتلا به ADHD بر اساس زیربخش‌های مرتبط با عملکرد هرناحیه	استفاده از روش‌های حجم‌سنجی براساس عملکرد هر زیر ناحیه از لوب پیشانی	MRI ۴۴ پسر (۲۱ بیش فعال/ ۲۳ سالم) ۴۲ دختر (۲۱ بیش فعال/ ۲۱ سالم) رنج سنی: ۸-۱۳ سال	- کاهش حجم GM در بیماران بیش فعال مذکر و مونث در ناحیه کمپلکس حرکتی تکمیلی ^{۳۱} - کاهش حجم GM در قشر پیش حرکتی جانبی چپ ^{۳۲} در بیماران بیش فعال مونث
ونگ و همکاران [۳۸]	بررسی تفاوت‌های جنسیتی خاص در تغییر شکل نواحی زیر قشر مغزی بیماران بیش فعال در مقایسه با گروه افراد سالم	استفاده از روش‌های حجم‌سنجی دستی انتخاب ناحیه مدنظر جهت بخش‌بندی نواحی زیر قشر مغزی	MRI ۲۰۴ بیمار بیش فعال (۱۲۹ مذکر/ ۷۵ مونث) رنج سنی: ۶-۱۷ سال	- کاهش حجم نواحی اکامبنس ^{۳۳} ، آمیگدالا و هیپوکامپ و همچنین افزایش حجم ناحیه گلیوس پالیدوس ^{۳۴} در بیماران بیش فعال مذکر - عدم وجود تفاوت قابل توجه در دختران بیش فعال
ویلمونتیکس و همکاران [۵۷]	بررسی چگونگی تأثیر جنسیت بر ساختار مغز کودکان مبتلا به ADHD در هر دو جنس مذکر و مونث	استفاده از روش VBM بهینه شده	MRI ۳۰ پسر (۱۷ بیش فعال ترکیبی/ ۱۳ سالم) ۳ دختر (۱۶ بیش فعال ترکیبی/ ۱۴ سالم) رنج سنی: ۷-۱۵ سال	- کاهش حجم GM در بیماران بیش فعال مذکر نسبت به هموعان سالم در ناحیه قشر کمر بندی قدامی شکمی - افزایش حجم GM در بیماران بیش فعال مونث نسبت به هموعان سالم در ناحیه قشر کمر بندی قدامی شکمی
مونتیس و همکاران [۵۸]	مقایسه تراکم GM در ناحیه مخچه بین سه گروه سنی کودکان، نوجوانان و بزرگسالان دختر بیش فعال از نوع ترکیبی غیر سفید پوست و افراد سالم	استفاده از روش VBM	MRI بیش فعال ترکیبی (دختر/ پسر) سالم (دختر/ پسر) رنج سنی: کودکان: ۶-۱۰ سال نوجوانان: ۱۴-۱۷ سال بزرگسالان: ۲۵-۳۵ سال	- کاهش حجم GM در ناحیه مخچه سمت راستی در بیماران بیش فعال دختر از نوع ترکیبی در هر سه گروه سنی کودکان، نوجوانان و بزرگسالان - درگیری ناحیه مخچه راست در بیماران بیش فعال دختر از سنین کودکی تا بزرگسالی
جناتاس و همکاران [۵۹]	بررسی تغییرات تراکم GM در کودکان مبتلا به بیش فعالی و اختلال همزمان عملکرد پردازش حسی (SPD)	استفاده از الگوریتم بخش‌بندی یادگیری عمیق	MRI بیش فعال + اختلال SPD (۲۵ پسر/ ۹ دختر) اختلال SPD (۳۲ پسر/ ۱۳ دختر) سالم (دختر/ پسر) رنج سنی: ۶-۱۷ سال	- کاهش تراکم GM در نواحی نئوکورتکس ^{۳۵} ، قشر کناره‌ای ^{۳۶} و مخچه در بیماران بیش فعال پسر دارای اختلال همزمان SPD
کوئی و همکاران [۶۰]	بررسی ارتباط بین تغییرات در علائم بیماری بیش فعالی، عملکردهای اجرایی ^{۳۷} و افسردگی در پسران و دختران مبتلا به ADHD طی یک دوره ۲ ساله	استفاده از ارزیابی‌های رفتاری، فردی و گزارش‌های والدین بیمار در رابطه با علائم بیش فعالی، عملکردهای اجرایی و افسردگی در دختران و پسران مبتلا به ADHD	۶۸ پسر (۳۹ بیش فعال/ ۲۹ سالم) ۵۴ دختر (۳۶ بیش فعال/ ۱۸ سالم) رنج سنی: ۹-۱۶ سال	- کاهش علائم بی‌توجهی در دختران بیش فعال با علائم افسردگی توسط گزارش‌های والدین بیمار - کاهش علائم تحرک بیش از حد در پسران بیش فعال با کاهش علائم افسردگی توسط ارزیابی‌ها از خود بیمار
لویو و همکاران [۶۱]	بررسی روابط متقابل بین عوامل ژنتیکی نظیر جنسیت، تغییرات حجم GM در بیماران بیش فعال مذکر و مونث	استفاده از آنالیز رگرسیون خطی جهت بررسی تأثیر کووریت‌های مختلف	MRI بیش فعال (دختر/ پسر) سالم (دختر/ پسر) رنج سنی: ۶-۱۸ سال	- کاهش حجم GM در بیماران بیش فعال مذکر در ناحیه پوتامن - کاهش حجم GM در بیماران بیش فعال مونث در نواحی پالیدوم و پوتامن چپی

مراجع

- [1] A. Bikic, J. F. Leckman, J. Lindschou, T. Ø. Christensen, and S. Dalsgaard, "Cognitive computer training in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) versus no intervention: study protocol for a randomized controlled trial", *Trials*, vol. 16, pp. 1-13, 2015.
- [2] A. E. Vierhile, D. Palumbo, and H. Belden, "Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder", *The Nurse Practitioner*, vol. 42, no. 10, pp. 48-54, 2017.
- [3] I. W. Hwang, B. N. Kwon, H. J. Kim, S. H. Han, N. R. Lee, M. H. Lim, and et al., "Assessment of associations between mitochondrial DNA haplogroups and attention deficit and hyperactivity disorder in Korean children", *Mitochondrion*, vol. 47, pp. 174-178, 2019.
- [4] F. Mowlem, J. Agnew-Blais, E. Taylor, and P. Asherson, "Do different factors influence whether girls versus boys meet ADHD diagnostic criteria? Sex differences among children with high ADHD symptoms", *Psychiatry research*, vol. 272, pp. 765-773, 2019.
- [5] U. Klefsjö, A. K. Kantzer, C. Gillberg, and E. Billstedt, "The road to diagnosis and treatment in girls and boys with ADHD—gender differences in the diagnostic process", *Nordic journal of psychiatry*, vol. 75, no. 4, pp. 301-305, 2021.
- [6] A. S. Bell, "A critical review of ADHD diagnostic criteria: What to address in the DSM-V", *Journal of Attention Disorders*, vol. 15, no. 1, pp. 3-10, 2011.
- [7] C. Sridhar, S. Bhat, U. R. Acharya, H. Adeli, and G. M. Bairy, "Diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder using imaging

³¹ Supplementary Motor Complex

³² Lateral premotor cortex

³³ Accumbens

³⁴ Globus pallidus

³⁵ Neocortex

³⁶ Limbic cortex

³⁷ Executive Function

- hyperactivity disorder: a meta-analytic review", *Neuropsychology*, vol. 22, no. 3, p. 341, 2008.
- [24] C. Gaser, R. Dahnke, P. M. Thompson, F. Kurth, E. Luders, and A. S. D. N. Initiative, "CAT—A computational anatomy toolbox for the analysis of structural MRI data", *bioRxiv*, p. 2022.06.11.495736, 2022.
- [25] J. Ashburner, G. Barnes, C. C. Chen, J. Daunizeau, G. Flandin, K. Friston, and et al., "SPM12 manual", Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK, vol. 2464, no. 4, 2014.
- [26] F. Farokhian, I. Beheshti, D. Sone, and H. Matsuda, "Comparing CAT12 and VBM8 for detecting brain morphological abnormalities in temporal lobe epilepsy", *Frontiers in neurology*, 8: p. 428, 2017.
- [27] S. Etemadi, M. Saadatmand-Tarzjan, M. Shamirzaei, and J. Khosravi, "An efficient 3D gradient-based algorithm for medical image registration using correlation-coefficient maximization", in 2014 4th International Conference on Computer and Knowledge Engineering (ICCKE), pp. 663-668: IEEE, 2014.
- [28] E. T. Rolls, C.-C. Huang, C.-P. Lin, J. Feng, and M. Joliet, "Automated anatomical labelling atlas 3", *Neuroimage*, vol. 206, p. 116189, 2020.
- [29] P. Bellec, C. Chu, F. Chouinard-Decorte, Y. Benhajali, D. S. Margulies, and R. C. Craddock, "The neuro bureau ADHD-200 preprocessed repository", *Neuroimage*, vol. 144, pp. 275-286, 2017.
- [30] S. Carmona, O. Vilarroya, A. Bielsa, V. Trèmols, J.C. Soliva, M. Rovira, and et al., "Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study", *Neuroscience letters*, vol. 389, no. 2, pp. 88-93, 2005.
- [31] K. Nickel, L. T. v. Elst, J. Manko, J. Unterrainer, R. Rauh, C. Klein, D. Endres, and et al., "Inferior frontal gyrus volume loss distinguishes between autism and (comorbid) attention-deficit/hyperactivity disorder—a FreeSurfer analysis in children", *Frontiers in psychiatry*, vol. 9, p. 521, 2018.
- [32] T. Nakao, J. Radua, K. Rubia, and D. Mataix-Cols, "Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication", *American Journal of Psychiatry*, vol. 168, no. 11, pp. 1154-1163, 2011.
- [33] M. Haddadpour, F. Wallois, and M. Saadatmand, "Statistical analysis of brain volume changes in T1-weighted magnetic resonance images of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) based on voxel-based morphometry", in 2020 8th Iranian Joint Congress on Fuzzy and intelligent Systems (CFIS), pp. 93-98: IEEE, 2020.
- [34] O. Gonchigsuren, M. Harada, S. Hisaoka, K. Higashi, Y. Matsumoto, N. Sumida, and et al., "Brain abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder assessed by multi-delay arterial spin labeling perfusion and voxel-based morphometry", *Japanese Journal of Radiology*, vol. 40, no. 6, pp. 568-577, 2022.
- [35] H. Y. Seok and D. H. Lee, "Magnetic resonance imaging of idiopathic herniation of the lingual gyrus: A case report", *Investigative Magnetic Resonance Imaging*, vol. 21, no. 3, pp. 195-198, 2017.
- [36] R. Leech and D. J. Sharp, "The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease", *Brain*, vol. 137, no. 1, pp. 12-32, 2014.
- [37] N. B. Dadario and M. E. Sughrue, "The functional role of the precuneus", *Brain*, vol. 146, no. 9, pp. 3598-3607, 2023.
- [38] Y. Wang, Q. Xu, S. Li, G. Li, C. Zuo, S. Liao, and et al., "Gender differences in anomalous subcortical morphology for children with ADHD", *Neuroscience letters*, vol. 665, pp. 176-181, 2018.
- [39] K. A. Kovács, "Episodic memories: how do the hippocampus and the entorhinal ring attractors cooperate to create them?", *Frontiers in systems neuroscience*, vol. 14, p. 559168, 2020.
- [40] J. Pearson, "The human imagination: the cognitive neuroscience of visual mental imagery", *Nature reviews neuroscience*, vol. 20, no. 10, pp. 624-634, 2019.
- and signal processing techniques", *Computers in Biology and Medicine*, vol. 88, pp. 93-99, 2017.
- [8] F. Moghadam, P. Ghaderian, M. Shamsi, "Diagnosis of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder using the Analysis of Connections between Different Brain Regions and the Dynamic Time Warp Method", *Journal of Electrical Engineering, University of Tabriz*, pp. 223-233, 1402.
- [9] S. H. Hojjati, Ataollah Ebrahimzadeh, A. Khazaei, A. Babajani Fermi, "Prediction of Alzheimer's disease using soft computing feature selection algorithms based on rs-fMRI and sMRI", *Journal of Electrical Engineering, University of Tabriz*, pages 551-563, 2019.
- [10] C. Scarpazza and M. Stefania De Simone, "Voxel-based morphometry: current perspectives", *Neuroscience and Neuroeconomics*, pp. 19-35, 2016.
- [11] V. Vilgis, L. Sun, J. Chen, T. J. Silk, and A. Vance, "Global and local grey matter reductions in boys with ADHD combined type and ADHD inattentive type", *Psychiatry Research: Neuroimaging*, vol. 254, pp. 119-126, 2016.
- [12] B. Bonath, J. Tegelbeckers, M. Wilke, H.-H. Flechtner, and K. Krauel, "Regional gray matter volume differences between adolescents with ADHD and typically developing controls: further evidence for anterior cingulate involvement", *Journal of attention disorders*, vol. 22, no. 7, pp. 627-638, 2018.
- [13] U. P. Ramtekkar, A. M. Reiersen, A. A. Todorov, and R. D. Todd, "Sex and age differences in attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and diagnoses: implications for DSM-V and ICD-11", *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, vol. 49, no. 3, pp. 217-228. e3, 2010.
- [14] G. H. Gudjonsson, J. F. Sigurdsson, I. D. Sigfusdottir, and S. Young, "A national epidemiological study of offending and its relationship with ADHD symptoms and associated risk factors", *Journal of attention disorders*, vol. 18, no. 1, pp. 3-13, 2014.
- [15] L.-J. Wang, S.-Y. Lee, S.-S. Yuan, C.-J. Yang, K.-C. Yang, T.-S. Huang, and et al., "Prevalence rates of youths diagnosed with and medicated for ADHD in a nationwide survey in Taiwan from 2000 to 2011", *Epidemiology and psychiatric sciences*, vol. 26, no. 6, pp. 624-634, 2017.
- [16] O. Slobodin and M. Davidovitch, "Gender differences in objective and subjective measures of ADHD among clinic-referred children", *Frontiers in human neuroscience*, vol. 13, p. 441, 2019.
- [17] P. Quinn, 100 Questions & Answers About Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Women and Girls. Jones & Bartlett Learning, 2010.
- [18] K. Bruchmüller, J. Margraf, and S. Schneider, "Is ADHD diagnosed in accord with diagnostic criteria? Overdiagnosis and influence of client gender on diagnosis", *Journal of consulting and clinical psychology*, vol. 80, no. 1, p. 128, 2012.
- [19] K. E. Seymour, X. Tang, D. Crocetti, S. H. Mostofsky, M. I. Miller, and K. S. Rosch, "Anomalous subcortical morphology in boys, but not girls, with ADHD compared to typically developing controls and correlates with emotion dysregulation", *Psychiatry Research: Neuroimaging*, vol. 261, pp. 20-28, 2017.
- [20] A. M. H. Onnink, M. P. Zwiers, M. Hoogman, J. C. Mostert, C. C. Kan and J. Buitelaar et al., "Brain alterations in adult ADHD: effects of gender, treatment and comorbid depression", *European Neuropsychopharmacology*, vol. 24, no. 3, pp. 397-409, 2014.
- [21] K. S. Rosch, D. Crocetti, K. Hirabayashi, M. B. Denckla, S. H. Mostofsky, and E. M. Mahone, "Reduced subcortical volumes among preschool-age girls and boys with ADHD", *Psychiatry Research: Neuroimaging*, vol. 271, pp. 67-74, 2018.
- [22] L. Lu, Z. Lianqing, T. Shi, B. Xuan, C. Ying, H. Xinyu, and et al., "Characterization of cortical and subcortical abnormalities in drug-naive boys with attention-deficit/hyperactivity disorder", *Journal of affective disorders*, vol. 250, pp. 397-403, 2019.
- [23] A. Hutchinson, J. Mathias, and M. Banich, "Corpus callosum morphology in children and adolescents with attention deficit

- Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 108, no. 38, pp. 16068-16073, 2011.
- [53] A. Wyciszekiewicz, M. A. Pawlak, and K. Krawiec, "Cerebellar volume in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) replication study", *Journal of child neurology*, vol. 32, no. 2, pp. 215-221, 2017.
- [54] L. Fernandez, A. Burmester, J. D. Duque, T. J. Silk, C. E. Hyde, M. Kirkovski, and et al., "Examination of cerebellar grey-matter volume in children with neurodevelopmental disorders: a coordinated analysis using the ACAPULCO algorithm", *The Cerebellum*, vol. 22, no. 6, pp. 1243-1249, 2023.
- [55] L. C. Rice, R. N. Rochowiak, M. R. Plotkin, K. S. Rosch, S. H. Mostofsky, and D. Crocetti, "Sex Differences and Behavioral Associations with Typically Developing Pediatric Regional Cerebellar Gray Matter Volume", *The Cerebellum*, pp. 1-12, 2023.
- [56] E. M. Mahone, M. E. Ranta, D. Crocetti, J. O'Brien, W. E. Kaufmann, M. B. Denckla, and S. H. Mostofsky, "Comprehensive examination of frontal regions in boys and girls with attention-deficit/hyperactivity disorder", *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(6): p. 1047-1057, 2011.
- [57] T. Villemonteix, S. A. De Brito, H. Slama, M. Kavec, D. Balériaux, T. Metens, and et al., "Grey matter volume differences associated with gender in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a voxel-based morphometry study", *Developmental cognitive neuroscience*, 32-37, 2015.
- [58] L. G. A. Montes, J. Ricardo-Garcell, L. De La Torre, H. P. Alcántara, R. B. Martínez García, D. Ávila Acosta, and A. Fernández Bouzas, "Cerebellar gray matter density in females with ADHD combined type: a cross-sectional voxel-based morphometry study. *Journal of attention disorders*", 15(5): p. 368-381, 2011.
- [59] E. D. Gennatas, J. Wren-Jarvis, R. Powers, M. C. Lazerwitz, I. Bourla, L. T. Cai, and et al., "Gray matter correlates of attention-deficit hyperactivity disorder in boys versus girls with sensory processing dysfunction", *Imaging Neuroscience*, 2, 1-14, 2024.
- [60] M. Øie, K. T. Hovik, P. N. Andersen, N. O. Czajkowski, and E. W. Skogli, "Gender differences in the relationship between changes in ADHD symptoms, executive functions, and self-and parent-report depression symptoms in boys and girls with ADHD: A 2-year follow-up study", *Journal of attention disorders*, 22(5): p. 446-459, 2018.
- [61] X. Luo, W. Fang, X. Guo, Y. Chen, Y. Tan, L. Wang, and et al., "Sex-different interrelationships of rs945270, cerebral gray matter volumes, and attention deficit hyperactivity disorder: a region-wide study across brain", *Translational Psychiatry*, 12(1): p. 225, 2022.
- [41] T. Bailey and A. Joyce, "The role of the thalamus in ADHD symptomatology and treatment," *Applied Neuropsychology: Child*, vol. 4, no. 2, pp. 89-96, 2015.
- [42] S. M. Sherman, "Thalamus," *Scholarpedia*, vol. 1, no. 9, p. 1583, 2006.
- [43] J. V. M. Gordana Sendić. (November 03, 2023). Thalamus nuclei. Available: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/thalamic-nuclei>
- [44] C. Fu, S. Chen, A. Qian, R. Zhou, J. Zhou, J. Li, and et al., "Larger thalamus correlated with inattentive severity in the inattentive subtype of ADHD without comorbidity", *Psychiatry Research*, vol. 304, p. 114079, 2021.
- [45] I. Ivanov, R. Bansal, X. Hao, H. Zhu, C. Kellendonk, L. Miller, and et al., "Morphological abnormalities of the thalamus in youths with attention deficit hyperactivity disorder", *American Journal of Psychiatry*, vol. 167, no. 4, pp. 397-408, 2010.
- [46] M. J. Batty, L. Palaniyappan, G. Scerif, M. J. Groom, E. B. Liddle, P. F. Liddle, and et al., "Morphological abnormalities in prefrontal surface area and thalamic volume in attention deficit/hyperactivity disorder", *Psychiatry Research: Neuroimaging*, vol. 233, no. 2, pp. 225-232, 2015.
- [47] H. Li, Q. Yuan, Y.-J. Luo, and W. Tao, "A new perspective for understanding the contributions of the cerebellum to reading: the cerebro-cerebellar mapping hypothesis", *Neuropsychologia*, vol. 170, p. 108231, 2022.
- [48] M. M. Bruchhage, M.-P. Bucci, and E. B. Becker, "Cerebellar involvement in autism and ADHD", *Handbook of clinical neurology*, vol. 155, pp. 61-72, 2018.
- [49] O. Baumann, R. Borra, J. M. Bower, K. E. Cullen, C. Habas, R. B. Ivry, and et al., "Consensus paper: the role of the cerebellum in perceptual processes", *The Cerebellum*, vol. 14, pp. 197-220, 2015.
- [50] C. Clinic. ADHD in Women: Symptoms, Diagnosis & Treatment. Available: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24741-adhd-in-women>.
- [51] V. U. Vildalen, E. J. Brevik, J. Haavik, and A. J. Lundervold, "Females with ADHD report more severe symptoms than males on the adult ADHD self-report scale", *Journal of attention disorders*, vol. 23, no. 9, pp. 959-967, 2019.
- [52] K. A. Coffman, R. P. Dum, and P. L. Strick, "Cerebellar vermis is a target of projections from the motor areas in the cerebral cortex",