

İki Uçlu Bozuklukta Silik Nörolojik Belirtiler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Eştanısının Etkisi

Neurological Soft Signs in Bipolar Disorder: The Impact of Comorbid Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Halide TÜYSÜZOĞLU, Figen Ç. ATEŞÇİ*, Osman ÖZDEL*, Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU *

Dr. Münif İslamoğlu Kastamonu Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kastamonu, Türkiye

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

ÖZET

Amaç: İki uçlu bozukluk ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) sıklıkla bir arada bulunabilen tanılardır. Çalışmanın amacı, iki uçlu I ve DEHB eştanılı iki uçlu I hastaların silik nörolojik belirtilerini kontrol grubuyla karşılaştırarak, DEHB eştanısının iki uçlu bozuklukta etkilerini araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmaya 60 ötimik iki uçlu I bozukluk tanılı hasta ve 33 sağlıklı kontrol alındı. Hastalara Wender Utah, Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Değerlendirme ölçekleri uygulandı ve Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) yapıldı. Gruplar, iki uçlu hastalar (s=47), DEHB eştanılı iki uçlu hastalar (s=13) ve kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Tümüne Nörolojik Değerlendirme Ölçeği uygulandı.

Bulgular: Karmaşık motor alt testlerinden yumruk halka testi ve yumruk kenar avuç içi testi gibi tekrarlı testlerde DEHB eştanılı grup, Ozeretski gibi ardışık sıralı testlerde ise iki uçlu grup daha kötüydü. DEHB eştanılı iki uçlu grupta ilkel refleksler daha fazlaydı ve grafestezi, sterognozi testlerinde kötü performans göstermişlerdi.

Sonuç: Tekrarlı testler ve ilkel refleksler gibi fronto-striatal ve talamik yolları değerlendiren testlerin DEHB eştanılı hastalarda bozuk olması, DEHB'de bu alanın rolünü düşündürmektedir. İki uçlu hastalarda ise dorsolateral prefrontal korteksle ilişkili, daha fazla bilişsel kontrolün ve dikkatin kullanıldığı ardışık sıralı testlerde bozukluk bulundu. Bu sonuçlar iki uçlu bozukluk ve DEHB'nin patofizyolojisinin farklı alanlarla ilişkili olabileceğini ve DEHB eştanısının silik nörolojik belirtilerin şiddetini artırabileceğini göstermektedir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2011; 48: 107-13*)

Anahtar kelimeler: İki uçlu bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, erişkinler, silik nörolojik belirtiler

ABSTRACT

Objective: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and bipolar disorder are frequently comorbid diagnoses. Aim of this study was to compare the neurological soft signs in patients with bipolar disorder and in patients with comorbid ADHD to those in control subjects. This study helps us to understand the impact of ADHD on the soft neurological signs in bipolar disorder in adults.

Methods: Sixty euthymic patients diagnosed with bipolar I disorder and 33 healthy control subjects were enrolled in the study. The Wender Utah Rating Scale, Adult ADHD Rating Scale and The Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders were administered to the participants. The subjects were classified into three study groups, namely, bipolar patients with comorbid ADHD (n=13), bipolar patients without comorbid ADHD (n=47) and controls. We performed the Neurological Evaluation Scale in the three groups.

Results: Comorbid ADHD group showed poor performance on complex motor tasks such as fist-ring test and fist-edge-palm test, while bipolar group showed poor performance on Ozeretski test. Comorbid ADHD patients performed poorly on graphesthesia, stereognosis and primitive reflexes.

Conclusion: Abnormalities of repetitive motor performance and primitive reflexes observed in comorbid ADHD patients support the hypothesis that ADHD involves a deficit in fronto-striatal-thalamic neurocircuits. In contrast, impaired sequential motor performance in BP subjects shows deficits in dorsolateral prefrontal cortex. These results show that the pathophysiology of bipolar disorder and ADHD may be related to different areas, and comorbid ADHD may increase the severity of the soft neurological signs. (*Archives of Neuropsychiatry 2011; 48: 107-13*)

Key words: Bipolar disorder, attention deficit disorder with hyperactivity, adults, neurological soft signs

Giriş

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tipik olarak erken çocuklukta olmak üzere bütün yaş gruplarında görülebilen ve işlevsellikte bozulmaya yol açan bir sendromdur (1). Erişkin yaş

grubunda %1-6 oranında bildirilen DEHB'nin, diğer psikiyatrik bozukluklarla sıklıkla eşzamanlı olarak görüldüğü bilinmektedir (2,3). İki uçlu duygudurum bozukluğu hastalarında yapılan çalışmalar DEHB eştanısını çocuk ve ergenlerde %38-98, erişkin hastalarda %9-21 gibi değişen oranlarda bildirmektedir (4-7). İki uçlu ve DEHB

olan hastalarda aşırı konuşma, hareketlilik, dikkatsizlik, dürtüsellik gibi örtüşen belirtilerin olması ve yüksek eştanı oranları bu iki hastalık arasındaki ilişkiye ilgiyi artırmaktadır (8,9).

İki uçlu bozukluk ve DEHB arasındaki ilişkiyle ilgili üç görüş ileri sürülmektedir. Birincisi bu iki durumun birbirinden tamamen farklı olduğu, ikincisi aynı hastalığın gelişimsel farklı görünümle-ri olduğu, üçüncüsü ise aralarında karmaşık bir ilişkinin olduğu ve eştanılı durumların bu iki bozukluk arasında bir yerde bulunduğu yönündedir (6). Faraone ve arkadaşlarının çalışmasında DEHB ve iki uçlu bozukluğun ortak ailevi risk faktörü taşıdıkları ve birbiriyle bağlantılı bozukluklar olabileceği gösterilmiştir (10). DEHB eştanısı olan ve olmayan iki uçlu ergenlerde yapılan bir beyin görüntüleme çalışmasında ise basit dikkat performansı sırasında farklı nöronal yolların aktive olduğu gösterilmiştir (11). İki uçlu bozukluk ve DEHB'nin patofizyolojik nedenlerini anlamaya yönelik yapılan çalışmaların bazılarında nörolojik belirtilerin varlığı soruşturulmuştur (12,13). Silik nörolojik belirtiler; özgül beyin hasarıyla bağlantısı olmayan, beynin herhangi bir bölge-siyle sınırlandırılmayan ve herhangi bir hastalık için tanı koydu-rucu olmayan nörolojik anormallikler olarak tanımlanır. Silik nö-rolojik belirtiler sıklıkla nöroanatomi lokalizasyon ile ilişkili alt gruplara ayrılarak incelenir. En yaygın kullanılan gruplar; duyu-sal bütünleştirme, motor koordinasyon, karmaşık motor davra-nışların sıralanması ve ilkel reflekslerdir (14). Silik nörolojik bel-irtiler iki uçlu hastalarda araştırılmış olmasına rağmen bildiğimiz kadarıyla erişkin DEHB'li hastalarda çalışılmamış, daha çok çoc-ukluk çağı DEHB'de araştırılmıştır. Çocuklardaki silik nörolojik belirtilerin, davranış sorunlarının belirleyicisi ve DEHB'nin ha-bercisi olabileceği ileri sürülmüştür (15,16).

İki uçlu I bozuklukta yapılan bir çalışmada tekrarlayan kar-maşık motor aktivitede daha fazla bozulma bulunmuş ve silik nörolojik belirtilerin hastalığın başlangıcından önce de var ol-duğu gösterilmiştir (12). Goswami ve arkadaşlarının (17), çalış-masında iki uçlu hastalarda tedaviden bağımsız glabellar tepki, emme ve yakalama refleksi gibi ilkel reflekslerin varlığı saptan-mış ve bunların frontal lob işlev bozukluğuna işaret ettiği bildi-rilmiştir. Yine bu çalışmada özellikle manik dönemde saptanan silik nörolojik belirtilerin ötimik dönemde de bulunduğu gösteril-miştir. DEHB'li çocuklarda, sakarlık, sağ-sol karıştırma, algısal-motor koordinasyon bozukluğu, tekrarlayan motor testlerde ya-vaşlık ve disgrafi gibi sınırlandırılmayan nörolojik silik belirtiler yaygın olarak bildirilmiştir (13,18). Erişkinlerde iki uçlu bozukluk ve DEHB arasındaki ilişkiyi anlamaya yönelik çalışmalar çocuk ve ergenlerde yapılandırılan daha az olup (19,20), bu alanda yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Bu çalışmanın amacı; erişkinlerde iki uçlu bozukluk ve DEHB eştanılı iki uçlu bozukluk hastalarının beyindeki nöroana-tomik değişikliklerin bir yansıması olarak düşünülebilecek silik nörolojik belirtilerini kontrol grubuyla karşılaştırarak, iki uçlu bozuklukta DEHB'nun silik nörolojik belirtiler üzerine etkisini de-ğerlendirmektir.

Yöntemler

Örneklem

Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozukluğu polikliniğinden DSM-IV'e

göre iki uçlu bozukluk tip I tanısıyla izlenen 60 ötimik hasta (47 iki uçlu, 13 DEHB eştanılı iki uçlu bozukluk) ve 33 sağlıklı kontrol üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya alınma ölçütleri için, on ye-di-altmış yaş arasında olma, Hamilton Depresyon Derecelendir-me Ölçeğinden yedi ve altında, Young Mani Değerlendirme Öl-çeğinden beş ve altında puan alma ve en az iki aydır remisyon-da olma şartı arandı. Görüşmeyi engelleyecek düzeyde eğitim ve zekâ probleminin olması, son altı ayda elektro konvülfif teda-vi öyküsü, alkol-madde kullanımı, nörolojik/organik mental bo-zukluğun bulunması çalışmadan dışlanma ölçütleri olarak kabul edildi. Kontrol grubu, hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyette, herhangi bir fiziksel ya da ruhsal bozukluğu olmayan sağlık per-sonelinden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubundaki bireyler çalışmayla ilgili bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

İşlem

Duygudurum bozukluğu polikliniğinde Ocak 2007 ile Mart 2008 tarihleri arasında görülen 67 hasta değerlendirmeye alın-dı. Çalışmaya katılmak istemeyen dört, remisyonunda olmayan bir ve şizoafektif bozukluk tanısı konulan iki hasta çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya alınan altmış hastanın DEHB tanıları, DSM-IV tanı ölçütlerine göre konuldu. Bu tanı için kişinin kendi bildi-rimleri haricinde birinci derece yakınlarından çocukluk ve şim-diki döneme ait DEHB belirtileri sorgulandı. Ayrıca tanıyla ilgili hata payını azaltmak için hastalara, Turgay Erişkin Dikkat Eksik-liği Hiperaktivite Değerlendirme Ölçeği ve Wender Utah Dere-celendirme Ölçeği verildi. Çalışma grubunu oluşturan, iki uçlu bozukluk, DEHB eştanılı iki uçlu bozukluk ve kontrol grubuna Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (NDÖ) uygulandı.

Veri Toplama Araçları

DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (SCID-I): First ve arkadaşları (21) tarafından geliştirilen yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Özkürkçügil ve arkadaşları (22), tarafından Türkçe'ye uyarlanmış ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ): Gö-rüşmecisi tarafından doldurulan bu ölçek, depresyonun şiddetini ölçmek ve belirti örüntüsünü saptamak için kullanılmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaş-la-rı (23) tarafından yapılmıştır.

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ): Manik duru-mun şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan, görüşmecisi tarafından doldurulan bir ölçektir. Young ve arkadaşları (24) ta-rafından geliştirilmiştir. Ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalış-ması Karadağ ve arkadaşları (25) tarafından yapılmıştır.

Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Değerlendirme Ölçeği: Erişkin DEHB ölçeği Turgay tarafından geliştirilmiştir (26). Ölçek beşli likert tipi derecelendirme ölçeği olup, üç alt bölümden oluşmaktadır. Bunlar dikkat eksikliği (DE) bölümü, aşırı hareketlilik bölümü (AH) ve DEHB ile ilgili özellikler ve sorunlar bölümü-dür. Ölçek değerlendirilirken 0 ve 1 puanlar negatif; 2 ve 3 pu-anlar ise pozitif kabul edilmiştir. Yüksek puanlar daha şiddetli psikopatolojiyi göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve gü-venirliğine ilişkin araştırma, Günay ve arkadaşları tarafından (27) yapılmıştır.

Wender Utah Derecelendirme Ölçeği: Bu ölçek çocuklukta DEHB belirtilerini geriye yönelik sorgulamak ve erişkinlerde DEHB tanısının konulmasına yardımcı olmak amacıyla geliştirilmiş bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Kesim noktası olarak 36 puan alındığında erişkin DEHB hastaların %82.5'ni ayırt edebileceği bildirilmektedir (28). Ölçeğin Türkçe formunun geçerlik güvenilirlik çalışması Öncü ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (29).

Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (NDÖ): Buchanan ve Heinrichs tarafından geliştirilmiş, klinisyenin değerlendirdiği yapılandırılmış bir ölçektir (30). Silik nörolojik belirtileri nöroanatomik lokalizasyonu ile ilişkili küme kategorilerini ayırarak inceler. Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması henüz yapılmamıştır. Bu ölçek asıl olarak üç farklı işlevsel alandaki bozuklukları kapsar: (1) Duyusal Bütünleştirme: Söndürme, grafestezi, steroognosi, sağ sol karıştırma ve işitsel görsel bütünlük testlerinden, (2) Motor koordinasyon: Ardi sıra yürüyüş, hızlı değişen hareketler, başparmak karşıtlığı ve parmak burun testlerinden, (3) Karmaşık motor hareketler: Yumruk halka testi, yumruk-kenar-avuç içi testi, Ozeretski testi ve ritim tutma testi B'den oluşmaktadır. Bunlara ek olarak Romberg testi, taşma hareketleri, tremor, 5 dakikalık bellek, 10 dakikalık bellek, ritim tutma testi A, konverjans, bakışı sabit tutma güçlüğü, glabella refleksi, dudak uzatma refleksi, yakalama refleksi ve emme refleksi testlerinden oluşan diğer alt başlık bulunmaktadır. Ölçek 26 maddeden oluşmaktadır. Bu maddelerden 14 tanesi vücudun her iki yarısı için ayrı ayrı değerlendirilir. Her madde 0-2 arasında puanlanır (0= bozukluk yok, 1= hafif bozukluk, 2= belirgin bozukluk).

İstatistiksel Analizler

Bulguların istatistiksel değerlendirmesi SPSS Windows 15.0 paket programıyla yapıldı. Gruplardaki denek sayıları eşit olma-

dığı ve bazı değişkenlerin dağılımı normal dağılıma uymadığı için parametrik olmayan istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Gruplar arasında kategorik değişkenler açısından farklılık olup olmadığı χ^2 (ki kare) testi ile araştırılmıştır. Ki-kare testinde gruplar arasındaki sayılar eşit değilse ve parametrik test varsayımına uymuyorsa Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm gruplarının silik nörolojik belirtiler açısından farklılık gösterip göstermediği Kruskal Wallis Varyans analizi ile araştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan puanların hangi gruptan kaynaklandığı, gruplar arasında post-hoc ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi yapılarak incelenmiş, istatistiksel anlamlılık $p < 0.0167$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamız 17-60 yaşları arasında 47 (%78.3) İUB, 13 (%21.7) DEHB eştanılı İUB ve 33 kontrol grubundan oluşturulmuştur. Tablo 1'de görüldüğü gibi çalışma grubundaki bireylerin sosyodemografik özellikleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Ayrıca İUB ve DEHB eştanılı İUB hastaların klinik özellikleri açısından da anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla: hastalık başlangıç yaşı; $25.04 \pm 9.45 / 24.38 \pm 8.46$ yıl, hastalık süresi; $10.57 \pm 5.70 / 12.38 \pm 7.04$ yıl, toplam atak sayısı; $4.38 \pm 2.69 / 8.54 \pm 7.88$, psikotik özellik varlığı; %68 / %77, $p > 0.05$). Hasta grubumuzda iki (%3.3) kişi dışında tüm hastalar ilaç kullanmaktaydı. Bu hastalarımızın 18'inde (%30) sadece lityum, 8'inde (%13.3) sadece valproat, 6'sında (%10) lityum+valproat, 24'ünde (%40) bir duygudurum düzenleyici+bir atipik antipsikotik ve 2'sinde (%3.3) iki duygudurum düzenleyici+bir atipik antipsikotik ilaç kullanımı bulunmaktaydı. Tümü atipik olan antipsikotik kullanımı gruplara göre incelendiğinde; iki uçlu hastaların yirmi ikisinde (%46.8) (ketiapin 7, olanzapin 8, risperidon 3, aripiprazol 2, amisülpirid 2 hasta), DEHB eştanılı iki uçlu hastaların 7'sinde

	İUB s:47	İUB-DEHB s:13	Kontrol s: 33	Test istatistiği	
				χ^2 *	χ^2 ** p
Yaş	36.42±10.46	36.61±12.25	34.21±9.71	2.132	χ^2 ** 0.344
Eğitim süresi	9.72±3.94	9.38±4.03	9.85±3.75	0.155	χ^2 ** 0.925
Cinsiyet				0.591	χ^2 ** 0.744
Kadın	26 (%55.3)	8 (%61.5)	21 (%63.6)	0.420	χ^2 ** 0.811
Erkek	21 (%44.7)	5 (%38.5)	12 (%36.4)		
Medeni Durum					
Evli	28 (%59.6)	8 (%61.5)	22 (%66.7)		
Bekar	19 (%40.4)	5 (%38.5)	11 (%33.3)		

İUB: İki uçlu Bozukluk, DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
* Ki-kare testi, ** Kruskal Wallis varyans

	İUB s:47	İUB-DEHB s:13	z	p
Wender-Utah Ölçeği	21.02±14.97	43.92±12.38	-4.281	0.000**
DEHBÖ- DE bölümü	7.55±5.17	14.00±3.76	-3.986	0.000**
DEHBÖ-AH bölümü	5.21±4.04	14.38±4.27	-4.91	0.000**
DEHBÖ-ilişkili	20.70±13.65	35.15±20.14	-2.317	0.021*

DEHBÖ-DE: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Ölçeği-Dikkat Eksikliği
DEHBÖ-AH: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Ölçeği-Aşırı Hareketlilik
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

	İUB s: 47	İUB-DEHB s: 13	Kontrol s:33	Kruskal Wallis		Karşılaştırmalar**		Bonferroni**	
				χ^2	p*		z	p	
Motor koordinasyon	0.09± 0.19	0.05±0.09	0.00±0.04	7.257	0.027*	İUB, İUB-DEHB>K	-2.642	0.008	
Karmaşık motor hareketler	0.47± 0.52	0.47±0.58	0.10±0.19	15.983	0.000*	İUB, İUB-DEHB>K	-2.558	0.011	
Duyusal bütünleştirme	0.28±0.26	0.34±0.22	0.10±0.13	18.159	0.000*	İUB, İUB-DEHB>K	-3.785	0.000	
Diğer	0.20±0.20	0.20±0.17	0.11±0.11	3.802	0.149				

İUB: İki Uçlu Bozukluk, DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, K: Kontrol
* $p < 0.05$ ** Bonferroni Düzeltmesi İle Mann Whitney U testi ile istatistiksel anlamlılığı olan karşılaştırmalar ($p < 0.0167$)

(%53.8) (risperidon 2, ketiapin 2, olanzapin 2, aripiprazol 1 hasta) düşük dozda bir atipik antipsikotik kullanımı vardı. İki grup arasında atipik antipsikotik kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.65).

DEHB eştanılı (İUB-DEHB) hastalarda tanı amaçlı kullanılan Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği ve Wender Utah Derecelendirme Ölçeği puanları Tablo 2'de görüldüğü gibi İUB olan hastalardan anlamlı derecede yüksekti.

Çalışma gruplarına göre nörolojik değerlendirme ölçeğinin alt ölçek puanları incelendiğinde, "diğer" alt ölçeği hariç tüm alt ölçeklerde gruplar arasında belirgin farklılık bulundu. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. İki uçlu ve DEHB eştanılı iki uçlu grupların (İUB-DEHB) aralarında anlamlı fark olmadığı, ancak kontrol grubuna göre motor koordinasyon, karmaşık motor hareketler ve duyuşal bütünleştirme testlerinde daha kötü performans gösterdikleri saptandı (Tablo 3).

Tablo 4'de nörolojik belirtiler ölçeğinin her bir maddesi gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Karmaşık motor alt testlerinden olan yumruk halka testi, yumruk kenar avuç içi, Ozeretski testlerinde ve duyuşal bütünleştirme alt testlerinden grafestezi-de anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

İkili karşılaştırmalar yapıldığında, iki uçlu grup kontrol grubuna göre Ozeretski ve grafestezi testlerinde anlamlı düzeyde daha kötü performans göstermiştir. İUB-DEHB grubu kontrol grubuna göre yumruk halka, yumruk kenar avuç içi testi, grafestezi, testlerinde anlamlı düzeyde kötü performans göstermişlerdir. Sterognozide anlamlı fark sadece İUB-DEHB grubunda tespit edilmiştir. Bonferroni düzeltmesine göre gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4).

Tablo 5'de "diğer" alt testinde bulunan tremor, glabella refleksinde istatistiksel farklılık bulunmuştur. Bu farklılıkların hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda iki uçlu grup kontrol grubuna göre tremor testlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kötü performans göstermiştir. İUB-DEHB grubu kontrol grubuna göre tremor, glabella refleksi testlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kötü performans göstermişlerdir. Dudak uzatma refleksi sadece İUB-DEHB grubunda tespit edilmiştir. Bonferroni düzeltmesine göre gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.

Tartışma

Çalışmamızda hem iki uçlu hem de DEHB eştanılı iki uçlu hastalar, kontrol grubuna göre motor koordinasyon, karmaşık motor hareketler ve duyuşal bütünleştirme alt testlerinde daha kötü performans göstermişlerdir. Ancak iki tanı grubu arasında bu alt testlerde farklılık bulunmamıştır. Negash ve arkadaşlarının (12) çalışmasında da ötimik iki uçlu I hastalar özellikle karmaşık motor hareketlerde olmak üzere motor koordinasyon ve duyuşal bütünleştirme testlerinde kontrollere göre daha başarısız bulunmuşlardır. Benzer olarak DEHB'li çocuklarda karmaşık motor testlerden zamanlama testinde ve hareketlerin hızında yavaşlık saptanmıştır (31,32).

Bipolar hastalarda silik nörolojik belirtilerin araştırıldığı bir çalışmada, motor koordinasyon, karmaşık motor hareketler ve duyuşal bütünleştirme testlerinin kontrollerden daha kötü olduğu bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda da bipolar hastalar benzer olarak bu alt testlerde kontrollerden daha kötüydü. Yine

Tablo 4. Grupların motor koordinasyon, karmaşık motor hareketler ve duyuşal bütünleştirme alt ölçek puanları

	İUB	İUB-DEHB	Kontrol	Kruskal Wallis	Karşılaştırma**	Bonferroni
	ort±ss	ort±ss	ort±ss	χ^2 p*		
Motor koordinasyon						
Burun-topuk yürüyüşü	0.12±0.33	0.07±0.27	0.00±0.00	4.491	0.106	
Hızlı-değişen hareketler	0.08±0.28	0.07±0.18	0.00±0.00	4.384	0.112	
Başparmak karşıtlığı	0.07±0.25	0.00±0.00	0.00±0.00	4.045	0.132	
Disdiadokinezi	0.08±0.28	0.07±0.27	0.03±0.17	0.993	0.609	
Karmaşık motor hareketler						
Yumruk halka t testi	0.25±0.60	0.34±0.62	0.00±0.00	8.847	0.012*	İUB-DEHB>K -3.295 0.001
Yumruk kenar avuç içi testi	0.16±0.50	0.19±0.38	0.00±0.00	6.605	0.037*	İUB-DEHB>K -2.822 0.005
Ozeretski testi	0.97±0.87	0.61±0.76	0.24±0.43	10.897	0.004*	İUB >K -3.230 0.001
Ritim B	0.46±0.80	0.38±0.76	0.18±0.52	2.959	0.228	
Duyuşal bütünleştirme						
Söndürme	0.02±0.14	0.00±0.00	0.03±0.17	0.403	0.818	
Grafestezi	0.89±0.76	1.30±0.665	0.43±0.68	14.645	0.001*	İUB, İUB-DEHB>K 3.516 0.000
Sterognoziz	0.00±0.00	0.03±0.13	0.00±0.00	6.154	0.046	
Sağ-sol karıştırma	0.25±0.53	0.15±0.37	0.03±0.17	5.427	0.066	
İşitsel-görsel bütünleştirme	0.19±0.57	0.23±0.59	0.00±0.00	4.397	0.111	

İUB: İki Uçlu Bozukluk, DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, K:Kontrol

*p<0.05 ** Bonferroni Düzeltmesi İle Mann Whitney U testi ile istatistiksel anlamlılığı olan karşılaştırmalar (p<0.0167)

aynı çalışmada motor koordinasyon alt testlerinden başparmak oppozisyonu ve burun topuk yürüyüşünde, karmaşık motor hareketler alt testlerinden yumruk halka, yumruk-kenar-avuç içi ve Ozeretski alt testlerinde, duyuşal bütünleştirme alt testlerinden ise görsel duyuşal bütünleştirme ve grafestezi alt testlerinde daha kötü performans gösterdikleri saptandı (12). Bizim çalışmamızda alt testler incelendiğinde bipolar hastalar kontrol grubuna göre burun topuk yürüyüşü, hızlı değişen hareketler, yumruk halka, yumruk-kenar-avuç içi, Ozeretski ve grafestezi alt testlerinde daha kötü performans gösterdi. Bipolar hastalarda silik nörolojik belirtilerde saptanan bu bozulmaların olasılıkla DLDPFK, amigdala ve serebellar anormalliklerle ilişkili olduğu bildirilmektedir (33-36).

Literatürde (Pubmed-Medline, PsycInfo) erişkin iki uçlu ve DEHB hastalarının silik nörolojik belirtilerini karşılaştıran bir çalışma olmadığından sonuçlarımızı birebir olarak karşılaştıramıyoruz. Ancak Dickstein ve arkadaşlarının (13) çocuklarda yaptıkları bir araştırma önemli veriler sunmaktadır. Bu çalışmada iki uçlu, DEHB eştanılı iki uçlu, DEHB ve kontrol gruplarının motor alanları PANESS (Revised Physical and Neurological Examination for Soft Signs) ölçeği kullanılarak karşılaştırılmış ve DEHB olan hastaların tekrarlayan testlerinde, iki uçlu grupta ise (DEHB eştanılı iki uçlu hastalar dahil) ardışık sıralı testlerde bozukluk tespit edilmiştir. Tekrarlayan motor testlerle; kişinin motor aktivitesinin sırayla ketlenmesi ve uyarılması gibi düzenli ahengi sürdürme performansına bakılmakta ve bunu yapması için gerekli olan "bilişsel kontrol" de test edilmektedir (37). Dickstein ve arkadaşlarının (13) çalışmasında disdiadokinezi gibi alt testlerle bu alan değerlendirilmiştir. Ardışık sıralı testlerde; seçici olarak dikkatin kaydırılması ve ikinci bir yanıtı vermek için motor ve bilişsel esneklik göstermek gereklidir. Bu testte tekrarlı test-

lerden daha fazla bilişsel kontrole ihtiyaç vardır. DEHB'lilerde tekrarlayan testlerdeki kötü performansın varlığı, DEHB'nin patofizyolojisinde motor uyarılma ve ketlenmenin düzenlenmesinde bir bozulmanın olduğunu göstermektedir. Bu bozulmanın fronto-striatal sistemdeki dopaminerjik düzensizlikle ilgili olabileceği bildirilmektedir. İki uçlu grupta görülen ardışık sıralı motor testlerdeki bozulma ise dikkatin de gerekli olduğu kurulumu değiştirme işleminde bir sorun olduğunu göstermektedir. Dickstein'in (13) çalışmasında, iki uçlu bozukluğun patofizyolojisinde kurulumu değiştirmenin merkezi olan dorsolateral prefrontal korteksin (DLDPFK) önemine vurgu yapılmaktadır.

Bizim çalışmamızda kullanılan NDÖ'de, disdiadokinezi, yumruk halka ve yumruk kenar avuç içi testi ardışık sıralı testlere, Ozeretski ve başparmak karşıtlığı ise tekrarlı testlere benzerdir. Hastaların yapmakta zorlandıkları, karmaşık motor hareketleri değerlendiren yumruk halka, yumruk kenar avuç içi ve Ozeretski testleri, motor koordinasyonu değerlendiren başparmak karşıtlığı ve disdiadokinezi gibi alt testlerden daha karmaşık testler olarak durmaktadır. Çalışmamızda Dickstein'in (12) çalışmasından farklı olarak disdiadokinezi ve başparmak karşıtlığı alt testlerinde gruplar arasında farklılık yoktu. Bizim çalışma grubumuzun erişkin hastalardan oluştuğu göz önüne alınırsa, çocuk hastalarda var olan bu silik nörolojik belirtilerin nörogelişimsel süreçle düzelmiş olabileceği ancak daha karmaşık olan ardışık motor testlerde kötü performansın devam ettiği düşünülebilir.

İki uçlu ve DEHB eştanılı iki uçlu grupta disdiadokinezide anlamlı fark olmamakla birlikte, sadece DEHB eştanılı bipolar hastalarda yumruk halka ve yumruk kenar avuç içi testinde kontrollerden anlamlı düzeyde kötü performans görüldü. Bu bulgularımız Dickstein'in (12) çalışmasıyla benzer olup,

Tablo 5. Grupların "diğer" alt ölçek puanları

	İUB	İUB-DEHB	Kontrol	Kruskal Wallis		Karşılaştırma**	Bonferroni	
	ort±ss	ort±ss	ort±ss	χ ²	p*		z	p
Diğer								
Romberg	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.000	1.000			
Taşma hareketleri	0.04±0.20	0.00±0.00	0.00±0.00	1.979	0.372			
Tremor	0.48±0.53	0.38±0.50	0.00±0.00	21.997	0.000*	İUB, İUB-DEHB>K	-3.732	0.000
Bellek 5 dakika	0.65±0.84	0.69±0.85	0.60±0.65	0.029	0.986			
Bellek 10 dakika	0.65±0.86	0.76±0.83	0.63±0.69	0.230	0.891			
Ritim A	0.48±0.80	0.38±0.76	0.18±0.52	3.564	0.168			
Konverjans	0.04±0.20	0.00±0.00	0.00±0.00	1.979	0.372			
Bakışı sabit tutma güçlüğü	0.11±0.31	0.07±0.27	0.03±0.17	2.286	0.319			
Glabella refleksi	0.21±0.54	0.23±0.43	0.00±0.00	6.628	0.036*	İUB-DEHB>K	-2.823	0.005
Dudak-uzatma refleksi	0.00±0.00	0.07±0.27	0.00±0.00	6.154	0.046			
Emme refleksi	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.000	1.000			
Yakalama refleksi	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.000	1.000			

İUB: İki Uçlu Bozukluk, DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, K:Kontrol

*p<0.05 ** Bonferroni Düzeltmesi ile Mann Whitney U testi ile istatistiksel anlamlılığı olan karşılaştırmalar (p<0.0167)

DEHB'nin varlığının ardışık sıralı testlerde bozulmayı arttırdığı ve DEHB'nin patofizyolojisinin fronto-striatal sistemdeki işlev bozukluğuyla ilişkili olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

Temporal ve pariyetal loblar gibi daha yüksek assosiyasyon merkezlerinden bağlantılar alan DLPFK, dikkat, yürütücü işlevler ve duyguların düzenlenmesinde anahtar rol oynayan bir bölgedir (38). İki uçlu bozuklukta magnetik rezonans görüntüleme yöntemi ile yapılan çalışmalarda DLPFK'de gri cevher hacminde önemli ölçüde azalma bulunmuştur (39,40). Karmaşık motor hareketleri değerlendiren Ozeretski alt testi, motor hareketler sırasında kurulumu değiştirme ve bilişsel esneklik gerektiren ardışık sıralı testlere benzemektedir. İki uçlu hasta grubumuzun Ozeretski test performansı diğer gruplardan daha kötü olup, iki uçlu bozukluğun patofizyolojisinden sorumlu olan dikkat ve bilişsel işlevlerle yakın ilişkili DLPFK işlev bozukluğuna işaret etmektedir.

Çalışmamızda duyuşsal bütünleştirme testlerinden olan grafestezi testinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenirken, sterognozi testinde belirgin anlamlılık olmasa da farklılıklar gözlenmiştir. İki uçlu ve DEHB eştanılı hastalar grafestezi testinde kontrollerden daha kötü performans göstermiştir. Sterognozi testinde ise kötü performans sadece eştanılı hastalarda saptanmıştır. Negash ve arkadaşları (12) hem ötimik hem de semptomatik hastalardan oluşan iki uçlu hasta grubunda duyuşsal bütünleştirme testlerinden işitsel-görsel bütünleştirme ve grafestezi testlerinde normal kontrollerden daha kötü performans saptamışlardır. Bir başka çalışmada (41) iki uçlu hastalarda pozitif el-yüz testi ve grafestezi testinde yetersizlik tespit edilmiştir. Duyusal bütünleştirme için seçici dikkatin gerektiği olasılıkla bu nedenle DEHB'de duyuşsal bütünleştirme bozukluğu olduğu yönünde bulgular vardır (42-44). Bizim bulgularımız bipolar bozukluklu hastaların duyuşsal bütünleştirme bozukluğu gösterdiğini, bu bozukluğun DEHB eştanılı hastalarda arttığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada, "diğer" alt testlerinden tremor, glabella testinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Dudak uzatma refleksi ise belirgin farklıdır. Tremor, iki uçlu ve DEHB eştanılı gruplarda benzer olup kontrollerden daha fazla bulunurken, Negash ve arkadaşlarının çalışmasında da (12) iki uçlu I hastalarda tremor ve glabellar refleksleri kontrollerden fazla bulunmuştur. Emme refleksi, kavrama refleksi ve daha az rastlanılan glabella refleksi gibi ilkel reflekslerin ötimik iki uçlu hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (17,45). DEHB'li çocuklarda da saptanan bazı ilkel reflekslerin kaybolmayıp erişkin dönemde devam ettiği bilinmektedir (46). Glabella, emme ve yakalama refleksi gibi ilkel reflekslerin varlığı fronto-striatal ve talamik yolaklarda işlev bozukluğunu düşündürmektedir (17). Bizim çalışmamızda glabella ve dudak uzatma gibi ilkel reflekslerin DEHB eştanılı grupta daha fazla saptanması, DEHB'nin bu yolaklarla bağlantılı olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmanın önemli bir özelliği bildiğimiz kadarıyla yazında erişkin yaş grubunda DEHB eştanılı iki uçlu hastalarda silik nörolojik özellikleri araştıran ilk çalışma olmasıdır. Çalışmamızın sınırlılıklarından biri hastalarımızın ilaç kullanıyor olmasıdır. Etik nedenlerden dolayı hastaların ilaçları kesilmedi. Antipsikotik ilaçların nörolojik silik belirtilere olası etkileri düşünülerek şizof-

reni hastalarında yapılan çalışmalarda, bu belirtilerin hastalık başlangıcında var olduğu ve ilaç etkisinden çok gelişimsel bir sürecin sonucu ya da hastalığın bir parçası olabileceği bildirilmiştir (47,48). Benzer olarak Goswami ve arkadaşlarının (17) iyilik dönemindeki iki uçlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, hastalarda ilaç kullanımından bağımsız olarak yaygın ve ciddi düzeyde nörolojik silik belirtiler saptanmıştır. Genel olarak antipsikotik ilaçlarla ortaya çıkan ekstrapiramidal ya etkilerin silik nörolojik belirtiler üzerindeki etkisinin göz ardı edilebilecek düzeyde az olduğu düşünülmektedir (14). Bizim hastalarımızın antipsikotik olarak kullandıkları ilaçların tümü ekstrapiramidal yan etkileri az olan atipik antipsikotiklerdi. Bu anlamda nörolojik silik belirtilere olası etkilerinin az olabileceğini söyleyebiliriz. Hasta sayımızın az olması, saf DEHB olan hastaların çalışma grubunda yer almaması ve kullandığımız NDÖ'nin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirlik çalışmasının henüz yapılmamış olması çalışmanın diğer sınırlılıklarıdır. Bu anlamda bir ön araştırma olarak sunulan bu çalışmanın verilerinin yanıtıcı olabileceği düşünülebilir. Ancak çalışmamızın bu konuya dikkat çekmek yönünde önemli sonuçlar sunduğunu söyleyebiliriz. Dolayısıyla DEHB tanı grubunun olduğu daha fazla sayıda hastayla yapılacak çalışmaların, bu iki bozukluk arasındaki ilişkiyi anlama yönünde daha önemli kanıtlar sunabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, iki uçlu hastalarda DEHB tanısı eşlik ettiği zaman silik nörolojik belirtilerin şiddetinde yükselme eğilimi görülmüştür. İki uçlu bozuklukta dorsolateral prefrontal korteksle ilişkili, daha fazla bilişsel kontrolün ve dikkatin kullanıldığı ardışık sıralı testlerde bozukluk bulunmuştur. İki uçlu bozukluğa DEHB eşlik ettiğinde ise fronto-striatal ve talamik yolakları değerlendiren ardışık testler ve ilkel reflekslerin de bozulduğu gözlenmektedir. Bu durum fronto-striatal ve talamik yolakların DEHB'un patofizyolojisindeki önemini göstermektedir.

Kaynaklar

1. West SA, McElroy SL, Strakowski SM et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in adolescent mania. *Am J Psychiatry* 1995; 152:271-3.
2. McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT et al. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder findings from multiplex families. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1621-7.
3. Sevinç E, Şengül C, Çakaloğlu B ve ark. Psikiyatri polikliniğinde erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konan hastalarda eştanı. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2010; 47:139-43.
4. Winokur G, Coryell W, Endicott J et al. Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar disorder) and primary depressive disorder (unipolar depression). *Am J Psychiatry* 1993; 150:1176-81.
5. Wozniak J, Biederman J, Mundy E et al. A pilot family study of childhood-onset mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:1577-83.
6. Kent L, Craddock N. Is there a relationship between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder? *J Affect Disord* 2003; 73:211-21.
7. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T et al. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1467-73.
8. Geller B, Williams M, Zimmerman B et al. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. *J Affect Disord* 1998; 51:81-91.
9. Sachs GS, Baldassano CF, Truman CJ et al. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with early- and late-onset bipolar disorder.

- der. Am J Psychiatry 2000; 157:466-8.
10. Faraone SV, Biederman J, Mennin D et al. Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: a familial subtype? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36:1378-90.
 11. Adler CM, DelBello MP, Mills NP et al. Comorbid ADHD is associated with altered patterns of neuronal activation in adolescents with bipolar disorder performing a simple attention task. Bipol Disord 2005; 7:577-88.
 12. Negash A, Kebede D, Alem A et al. Neurological soft signs in bipolar I disorder patients. Affect Disord 2004; 80:221-30.
 13. Dickstein DP, Garvey M, Pradella AG et al. Neurologic examination abnormalities in children with bipolar disorder or attention-deficit / hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2005; 58:517-24.
 14. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. Schizophr Bull 2005; 31:962-77.
 15. Sato M, Aotani H, Hattori R et al. Behavioral outcome including attention deficit hyperactivity disorder/hyperactivity disorder and minor neurological signs in perinatal high-risk newborns at 4-6 years of age with relation to risk factors. Pediatr Int 2004; 46:346-52.
 16. Batstra L, Neeleman J, Hadders-Algra M. The neurology of learning and behavioural problems in pre-adolescent children. Acta Psychiatr Scand 2003; 108:92-100.
 17. Goswami U, Sharma A, Khashtgır U et al. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. The Br J Psychiatry 2006; 188:366-73.
 18. Popper CW, Gammon GD, West SA et al. Disorders usually first diagnosed in infancy, childhood, or adolescence. Essentials of Clinical Psychiatry, 2. baskı, Hales RE, Yudofsky SC (Ed), Washington D.C. American Psychiatric Publishing Inc, 2004; s. 592-600.
 19. Biederman J, Faraone S, Mick E et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35:997-1008.
 20. Roberts N, Parker KC, Woogh C et al. Bipolar disorder in ADHD children grown up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000; 39:678-9.
 21. First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I CV). Washington: American Psychiatric Press, 1997.
 22. Özkürçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999; 12:233-6.
 23. Aydemir A, Örsel SD, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliliği-güvenirliliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1996; 4:251-59.
 24. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE et al. A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity. Br J Psychiatry 1978; 133:429-35.
 25. Karadag F, Oral ET, Aran Yalçın F et al. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye' de geçerlik ve güvenirliliği. Turk Psikiyatri Dergisi 2001; 13:107-14.
 26. Turgay A. DSM-IV'e dayalı erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanı ve değerlendirme envanteri (yayınlanmamış ölçek). İntegratif Terapi Enstitüsü, Kanada, 1995.
 27. Günay Ş, Savran C, Aksoy UM ve ark. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite ölçeğinin (Adult ADD/ ADHD DSM IV based diagnostic screening and rating Scale) dilsel eşdeğerlilik, geçerlik güvenirlilik ve norm çalışması. Türkiye'de Psikiyatri 2006; 8:98-107.
 28. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Am J Psych 1993; 50:885-90.
 29. Öncü B, Ölmez Ş, Şentürk V. Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu'nda geçerlik ve güvenirlilik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 2005; 16:252-9.
 30. Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. Psychiatry Res 1989; 27:335-50.
 31. Uslu R, Kapçı EG, Öztop D. Neurological soft signs in comorbid learning and attention deficit hyperactivity disorders. The Turkish J Pediatrics 2007; 49:263-9.
 32. Rubia K, Taylor A, Taylor E et al. Synchronization, anticipation, and consistency in motor timing of children with dimensionally defined attention deficit hyperactivity behaviour. Percept Mot Skills 1999; 89:1237-58.
 33. Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN et al. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attentiondeficit/ hyperactivity disorder. Journal of American Academy of Children and Adolescent Psychiatry 1997; 36:374-83.
 34. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 2003; 60:1201-8.
 35. DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP et al. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. Bipolar Disord 2004; 6:43-52.
 36. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. Mol Psychiatry 2008; 13:829-57.
 37. Fallgatter AJ, Ehlis AC, Seifert J et al. Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. Clin Neurophysiol 2004; 115:973-81.
 38. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M et al. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. Psychiatr Clin N Am 2005; 28:443-67.
 39. Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME. Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. Am J Psychiatry 1999; 156:139-41.
 40. López-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME et al. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. Biol Psychiatry 2002; 52:93-100.
 41. Bulbena A, Berrios GE. Cognitive function in the affective disorders: a prospective study. Psychopathology 1993; 26:6-12.
 42. Lange KW, Tucha L, Walitza S et al. Interaction of attention and graphomotor functions in children with attention deficit hyperactivity disorder. J Neural Transm Suppl 2007; 72:249-59.
 43. Mulligan S. An analysis of score patterns of children with attention disorders on the Sensory Integration and Praxis Tests. Am J Occup Ther 1996; 50:647-54.
 44. Piek JP, Dyck MJ. Sensory-motor deficits in children with developmental coordination disorder, attention deficit hyperactivity disorder and autistic disorder. Hum Mov Sci 2004; 23:475-88.
 45. Goswami U, Gulrajani C, Varma A et al. Soft neurological signs do not increase with age in euthymic bipolar subjects. J Affect Disord 2007; 103:99-103.
 46. Taylor M, Houghton S, Chapman E. Primitive reflexes and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Developmental origins of classroom dysfunction. Int J Special Education 2004; 19:23-37.
 47. Boks MP, Liddle PF, Russo S et al. Influence of antipsychotic agents on neurological soft signs and dyskinesia in first episode psychosis. Psychiatry Res 2003; 15:167-70.
 48. Bersani G, Gherardelli S, Clemente R et al. Neurologic soft signs in schizophrenic patients treated with conventional and atypical antipsychotics. J Clin Psychopharmacol 2005; 25:372-5.