

Bipolar Bozuklukta DEHB Ek Tanısı Varlığında Nörobilişsel İşlevler

Neurocognitive Functions in Bipolar Disorder in Relation to Comorbid ADHD

Hidayet Ece ARAT ÇELİK^{1,2}, Deniz CEYLAN³, Ceren HİDİROĞLU ONGUN⁴, Ayşe ERDOĞAN², Devran TAN⁵, Peren GÜMÜŞKESEN², Başak BAĞCI⁶, Ayşegül ÖZERDEM⁷

¹Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Nişantaşı Üniversitesi, İktisat Fakültesi, Psikoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁷Mayo Clinic, Psikiyatri ve Psikoloji Anabilim Dalı, Rochester, MN, ABD

ÖZ

Amaç: Bipolar bozukluk (BB) ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) yetişkinlerde sıklıkla bir arada görülmektedir. Her iki durumda da nörobilişsel ve davranışsal problemler bulunmaktadır. Bu çalışmada DEHB ek tanısı olan erişkin BB (BB+DEHB) tanılı bireylerin nörobilişsel işlevlerinin yalnız BB tanılı bireyler, yalnız DEHB tanılı bireyler ve sağlıklı kontrollerle (SK) karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Nörobilişsel işlevlerin değerlendirilmesi amacıyla erişkin (18-65 yaş arası) BB tanılı bireylere (s=37), DEHB tanılı bireylere (s=43), BB+DEHB (s=20) tanılı bireylere ve sağlıklı kontrollere (s=51) sözel öğrenme ve bellek, görsel bellek, işlem hızı, dikkat, yürütücü işlevler, işleyen bellek ve sözel acıklık işlevlerinin ölçüldüğü geniş bir nörobilişsel batarya uygulanmıştır. Nörobilişsel testler gruplar arasında, yaş, eğitim seviyesi ve toplam BIS puanları eş değişken olarak alınarak, çok faktörlü kovaryans analizi modeli kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: BB ve BB+DEHB grupları işlem hızı, dikkat, yürütücü işlev

ve sözel acıklık alanlarında, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük performans göstermiştir. BB grubu ek olarak yürütücü işlev, sözel öğrenme ve bellek alanlarında bozukluklar göstermiştir. BB ve BB+DEHB grupları arasında sözel öğrenme ve bellek, görsel bellek, işlem hızı, dikkat, yürütücü işlevler, işleyen bellek ve sözel acıklık alanlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. DEHB grubu sözel acıklık alanında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak kötü performans sergilemiştir.

Sonuç: Bulgularımız erişkin BB ve BB+DEHB tanılı bireylerin nörobilişsel işlevler açısından büyük oranda benzerlikler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bulgular BB ve DEHB'nin nörogelişimsel açıdan benzer ve farklı yönlerinin ortaya konması için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, nörobilişsel işlevler

ABSTRACT

Introduction: Bipolar disorder (BD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) often co-occur in adult population. Both conditions present various neurocognitive and behavioral problems. We aimed to examine neurocognitive functions in adult patients with comorbid BD and ADHD (BD+ADHD) in comparison to patients with only BD, only ADHD and healthy controls (HCs).

Method: An extensive cognitive battery which evaluates verbal learning and memory, visual memory, processing speed, attention, executive functions, working memory and verbal fluency, was used to assess neurocognitive functions respectively in adult (age 18-65 years) patients with BD (n=37), ADHD (n=43), BD+ADHD (n=20) in comparison to HCs (n=51). The Multivariate Analysis of Covariance models, where age, level of education and total BIS-11 scores were included as covariates, were used for comparing neurocognitive scores among groups.

Results: Both BD and BD+ADHD groups showed significantly poorer

performance than HCs in processing speed, attention, executive functions, and verbal fluency domains. The BD group had additional significant deficits in executive functions, verbal learning and memory domains. There were no significant differences between BD and BD+ADHD groups with regards to verbal learning and memory, visual memory, processing speed, attention, executive functions, working memory and verbal fluency domains. Patients with only ADHD showed significantly poorer performance than HCs in verbal fluency domain.

Conclusions: Our results show similarities in the neurocognitive functions of adults with BD and BD+ADHD across a wide range of cognitive domains. The findings point to the need for further exploration of diverging and converging neurodevelopmental trajectories of BD and ADHD.

Keywords: Bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder, neurocognitive functions

Cite this article as: Arat Çelik HE, Ceylan D, Hıdıroğlu Ongun C, Erdoğan A, Tan D, Gümüşkesen P, Bağcı B, Özerdem A. Bipolar Bozuklukta DEHB Ek Tanısı Varlığında Nörobilişsel İşlevler. Arch Neuropsychiatry 2021;58:87-93.

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) toplumun yaklaşık %2-4'ünü etkileyen, hastalık ve iyilik dönemleriyle giden bir psikiyatrik bozukluktur (1). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında en sık görülen psikiyatrik bozukluktur ve çocukluk çağında DEHB tanısına sahip bireylerin yaklaşık yarısı erişkin dönemde de DEHB tanı kriterlerini karşılamaktadır (2). Her iki bozukluk da erken başlangıç yaşı, nörogelişimsel altyapı ve yüksek prevalans ile karakterizedir (3). DEHB tanısı olanlarda BB tanısı, DEHB tanısı olmayanlara göre üç ile altı kat daha fazladır (4). DEHB tanısı olan çocuk ve adolesanlarda BB (BB+DEHB) tanısı %38 ile 98 oranında görülmektedir. Bu oran erişkinlerde %9-35'lere düşmektedir (2).

BB ve DEHB'de konuşma miktarında artış, dikkatte çelenebilirlik ve motor hiperaktivite gibi ortak klinik özellikler görülmektedir. Bununla birlikte kendine güven artışı, uyku ihtiyacında azalma ve amaca yönelik etkinlikte artma gibi belirtiler manik epizoda özgüdür. Öte yandan BB'da nörobilişsel işlevlerdeki bozulmanın yalnız duygudurum dönemlerine özgü olmadığı, ataklar arası dönemlerde de nörobilişsel bozulmanın olduğu gösterilmiştir (5). BB+DEHB tanılı bireylerin daha fazla duygulanım düzenleme sorunu yaşadığı, duygudurum semptomlarının daha erken başladığı, daha fazla depresif ve karma dönem yaşadıkları, daha az ötimik dönemlerinin olduğu ve alkol, madde kullanım bozukluğu ve anksiyete bozukluğu gibi ek tanılarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (2). Kanıtlar BB tanısı olan gençlerde DEHB ek tanısının, BB'un klinik özelliklerini ve aynı zamanda bireylerin nörobilişsel ve genel işlevselliğini de olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir (6). Epidemiyolojik çalışmalar bu iki bozukluğun ilişkili olduğunu gösterse de, bu ilişkinin doğası henüz aydınlatılabilmemiş değildir (7).

Nörobilişsel işlevler bilgi edinme, düşünme, deneyimleme ve algı gibi zihinsel aktivitelerdir. Bu aktiviteler dikkat, bellek, yürütücü işlevler, dil, görsel-algısal işlevler ve motor işlevleri kapsar. Bütün bu işlevlerin beyindeki karmaşık yollar ve bu yolların birbiriyle ilişkisi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (8). Hem BB hem de DEHB'de nörobilişsel işlevlerde bozulma olduğu (9, 10) ve bu bozulmanın psikososyal işlevsellikle ilişkili olduğu bilinmektedir (11). BB tanılı bireylerde DEHB ek tanısının nörobilişsel işlevler üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları tutarlı değildir. Bir çalışmada BB+DEHB grubunda, DEHB grubu ve sağlıklı kontrollerde yürütücü işlevlerde daha fazla bozulma gösterilirken (12), bir başka çalışmada BB+DEHB tanılı bireylerde ve yalnız BB tanısı olan bireylerde işlevsellik ölçeğinin (FAST) bilişsel boyutta anlamlı farklılık saptanmamıştır (13). BB+DEHB, yalnız BB, yalnız DEHB ve sağlıklı adolesanlarda bilişsel işlevlerin değerlendirildiği bir çalışmada BB+DEHB ve DEHB grupları, BB ve sağlıklı kontrol gruplarına göre işlem hızı, işleyen bellek ve yanıt inhibisyonu testlerinde anlamlı olarak daha düşük performans sergilemişlerdir (14). Erişkin BB+DEHB, BB, DEHB ve sağlıklı kontrollerde nörobilişsel işlevlerin incelendiği tek çalışmada BB+DEHB ve BB tanılı bireyler arasında herhangi bir bilişsel boyutta anlamlı farklılık saptanmazken, her iki BB tanılı grupta da yürütücü işlev performansları DEHB grubuna göre düşük saptanmıştır (15). Bu bulgulara benzer şekilde, yakın zamanda yapılan bir çalışmada DEHB ek tanısı olan ve olmayan BB tanılı bireylerde nörobilişsel işlevler benzer saptanmıştır (16).

Bu zamana kadar yalnız bir çalışma erişkin BB+DEHB, BB, DEHB tanılı bireylerin nörobilişsel işlevlerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmıştır. DEHB ek tanısının BB'da nörobilişsel işlevleri ne yönde etkilediğiyle ilgili bir görüş birliği sağlanabilmiş değildir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı erişkin BB+DEHB tanılı bireylerde nörobilişsel işlevlerin yalnız BB, yalnız DEHB tanılı bireyler ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasıdır.

METHOD

Bu çalışma kesitsel ve gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmaya 2013 Mart ve 2015 Temmuz ayları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı genel poliklinik ve bipolar bozukluk polikliniğinde ve Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı polikliniğinde takip

edilen BB+DEHB tanılı (n=20), yalnız BB tanılı (n=37) ve yalnız DEHB tanılı (n=43) bireyler dahil edilmiştir. Hastalar ve sağlıklı kontroller (n=51) hekim yönlendirmesi ve psikiyatri kliniğinde dağıtılan el ilanları ile çalışmaya katılmak için başvuran bireyler arasından sırayla seçilmiştir. Araştırmanın protokolü Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Tüm katılımcılar çalışmaya katılmak için yazılı onam vermişlerdir.

Katılımcılar

Tüm katılımcılara eğitilmiş klinisyenler tarafından SCID-I görüşmesi uygulanmıştır. Bipolar bozukluk tanısı olan bireyler bu şekilde doğrulanmıştır. Takiben tüm katılımcılara DEHB'ye yönelik DSM-IV-TR'de bulunan DEHB tanı kriterleri ayrıntılı olarak örneklerle sorulmuştur. DEHB tanısı, bireylerin erişkin dönemdeki DEHB belirtilerini içeren Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özbebildirim Ölçeği (ASRS) ve çocukluk çağı belirtilerinin sorgulandığı Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WURS) uygulanarak desteklenmiştir. Tüm katılımcılara Hamilton Depresyon derecelendirme Ölçeği (HAM-D 17), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) ve Barrat Dürtüsellik Ölçeği-11 (BIS-11) uygulanmıştır. Aynı prosedür sağlıklı kontroller için de uygulanmıştır.

Tüm katılımcılar 18-65 yaş arasındadırlar. Tüm BB ve BB+DEHB tanılı bireyler çalışmaya alınmadan önceki 6 ay boyunca ötimiktir ve eşik altı semptomları bulunmamaktadır, YMRS ve HAM-D 17 puanları 7'den küçüktür.

Dejeneratif nörolojik bir bozukluğu, mental retardasyonu (görüşme sırasında anlaşılabilir düzeyde), epilepsisi, serebral tümör ya da serebrovasküler hastalığı olan, kafa travması sonucunda bilinç kaybı gelişen, alkol ya da madde bağımlılığı olan bireyler çalışmadan dışlanmıştır. Buna ek olarak son altı ay içinde elektrokonvülfiz terapi (EKT) alan, nörobilişsel değerlendirmeden önceki son 24 saat içinde nörobilişsel işlevleri etkileyebilecek herhangi bir tedavi alan (ör: benzodiyazepin ya da psikostimülanlar gibi) bireyler çalışmaya alınmamıştır. DEHB grubu için DSM-IV-TR'ye göre şizofreni, şizofreniform bozukluk, şizoafektif bozukluk, kısa psikotik bozukluk, psikotik bozukluk BTA ek tanısı olanlar; sağlıklı kontroller içinse DSM-IV-TR'ye göre herhangi bir eksen I tanısı olan bireyler çalışmadan dışlanmıştır.

Nörobilişsel Değerlendirme

Nörobilişsel test bataryası bu konuda eğitilmiş psikolog ya da psikiyatrist tarafından tek bir görüşmede uygulanmıştır. Katılımcılar Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) (17), Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (RAVLT) (18,19), Görsel Kopyalama Testi (20, 21), İz Sürme Testi A ve B (TMT -A, TMT-B) (22, 23), Sayı Sembol Testi (20, 21), İşitsel Sessiz Üç Harf Sıralama Testi (ACT) (24), Stroop Renk ve Kelime Testi (25, 26), Sayı Dizileri Testi (20, 21), Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (COWAT) (27, 28) ve Kategori Akıcılık Testi (28, 29) ile değerlendirilmişlerdir. Tablo 1'de çalışmada kullanılan nörobilişsel testler ve bu testlerde ölçülen nörobilişsel parametreler özetlenmiştir.

Tablo 1. Nörobilişsel Testler ve Ölçülen Parametreler

Testler	Parametreler
Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST)	Yürütücü işlevler
Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi	Sözel öğrenme ve bellek
Görsel Kopyalama Testi	Görsel bellek, dikkat
İz Sürme Testi A ve B (TMT-A, TMT-B)	Dikkat, işlem hızı, yürütücü işlevler
Sayı Sembol Testi	Dikkat, işlem hızı
İşitsel Sessiz Üç Harf Sıralama Testi	İşleyen bellek
Stroop Renk ve Kelime Testi	Dikkat, interferans, yanıt inhibisyonu
Sayı Dizisi Testi	İşleyen bellek, dikkat
Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (COWAT)	Sözel akıcılık, işlem hızı, yürütücü işlevler
Kategori Akıcılık Testi	Sözel akıcılık, işlem hızı

Tablo 2. Çalışma Grupları Arasında Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Demografik özellikler	BB (n=37)	DEHB (n=43)	BB+DEHB (n=20)	SK (n=51)	Analiz F/c2	Analiz p
Yaş (Ortalama ± SD)	31,86±9,16	28,49±8,33	30,95±7,31	32,29±10,37	1,525	0,210 ^a
Eğitim yılı (Ortalama± SD)	12,41±3,75	13,30±2,98	12,85±3,12	13,61±3,27	1,039	0,377 ^a
Cinsiyet Erkek, n (%)	14 (37,8)	20 (46,5)	8 (40,0)	22 (43,1)	0,672	0,880 ^b
Çalışabilirlik durumu n (%) Çalışıyor Çalışmıyor Çalışamıyor	29 (78,4) 6 (16,2) 2 (5,4)	35 (81,4) 6 (14,0) 2 (4,7)	14 (70,0) 3 (15,0) 3 (15,0)	47 (92,2) 4 (7,8) 0 (0,0)	9,534	0,146 ^b
İlaçlar: n (%) Duygudurum dengeleyici Antipsikotik Psikostimülan Antidepresan	31 (83,8) 22 (59,5) 0 (0,0) 3 (8,1)	2 (4,7) 2 (4,7) 13 (30,2) 14 (32,6)	15 (75,0) 7 (35,0) 2 (10,0) 3 (15,0)	- - - -	57,195 28,116 14,747 7,821	<0,001^b BB+DEHB>DEHB p<0,001 BB>DEHB p<0,001 <0,001^b BB+DEHB>DEHB p=0,003 BB>DEHB p<0,001 0,001^b DEHB>BB p=0,001 0,020^b DEHB>BB p=0,017
Yaşamboyu psikiyatrik ektanı varlığı: n (%) Anksiyete bozukluğu Alkol kötüye kullanımı Madde kötüye kullanımı Unipolar depresyon Diğerleri*	13 (35,1) 0 (0,0) 1 (2,7) NA 0 (0,0)	15 (34,9) 2 (4,7) 1 (2,3) 18 (41,9) 2 (4,7)	12 (60,0) 3 (15,0) 1 (5,0) NA 2 (10,0)	- - - - -	4,167 6,169 0,353 - 3,464	0,124 ^b 0,046^b BB<BB+DEHB p=0,039 0,838 ^b - 0,177 ^b
Suisid girişimi sayısı (Ortalama±SD)	0,57±1,07	0,12±0,45	1,20±2,50	-	4,686	0,011^a DEHB<BB+DEHB p<0,009
HAMD-17 puanı Ortalama±SD	1,68±2,03	1,72±1,98	2,87±2,10	-	2,117	0,126 ^a
YMRS puanı (Ortalama±SD)	0,51±1,22	0,16±0,65	1,53±1,60	-	8,994	<0,001^a BB<BB+DEHB p=0,008 DEHB<BB+DEHB p<0,001
BIS Toplam Puanı (Ortalama±SD)	61,05±10,91	79,72±10,66	77,35±11,53	54,37±8,83	55,077	<0,001^a DEHB>BB p<0,001 BB+DEHB>BB p<0,001 DEHB>SK p<0,001 BB+DEHB>SK p<0,001 BB>SK p=0,018
BIS Dikkat Puanı (Ortalama±SD)	16,46±3,71	23,19±4,12	22,25±5,54	14,63±2,99	43,418	<0,001^a DEHB>BB p<0,001 BB+DEHB>BB p=0,001 DEHB>SK p<0,001 BB+DEHB>SK p<0,001
BIS Motor Puanı (Ortalama±SD)	19,73±4,28	26,19±4,59	25,75±4,13	17,80±3,73	37,778	<0,001^a DEHB>BB p<0,001 BB+DEHB>BB p<0,001 DEHB>SK p<0,001 BB+DEHB>SK p<0,001
BIS Plansızlık Puanı (Ortalama±SD)	24,95±5,04	30,35±4,74	29,35±4,46	21,94±4,27	32,778	<0,001^a DEHB>BB p<0,001 BB+DEHB>BB p=0,005 DEHB>SK p<0,001 BB+DEHB>SK p<0,001 BB>SK p=0,019

n= sayı; ^aANOVA, post-hoc Bonferroni; ^bKi Kare Testi Test; SD= Standard Sapma

*Konversiyon bozukluğu, uyum bozukluğu, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, özgül öğrenme bozukluğu ya da kişilik bozukluğu

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 23.0 (Chicago IL, USA) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Ki Kare testi ile karşılaştırılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Skewness ve Kurtosis değerleri incelenmiştir. Normal dağılıma uymayan veriler için (RAVLT gecikmiş hatırlama, RAVLT doğru tanıma, Görsel Kopyalama Testi puanları, WCST tamamlanan kategori sayısı, WCST perseveratif hata yüzdesi, ACT, TMT-A, TMT-B, Stroop Renk ve Kelime Testi interferansı) logaritmik transformasyon uygulanmıştır. Çoklu gruplardaki sürekli veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile, post-hoc Bonferroni ve bağımsız gruplarda t-testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında nörobilişsel test puanlarının karşılaştırılmasında yaş, eğitim düzeyi ve toplam BIS-11 puanları eş değişken olarak alınarak, çok faktörlü kovaryans analizi modeli (MANCOVA) kullanılmıştır. Anlamlılık değeri 0.05 olarak alınmış, tüm test sonuçları için ortalama \pm standart sapma (SD) değeri verilmiştir. Görsel açıdan daha kolay anlaşılması için tüm puanlar sağlıklı kontrollerin ortalama ve standart sapmalarına göre z skorlarına dönüştürülmüştür.

BULGULAR

Çalışma Grupları Arasında Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 2'de çalışma grupları arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması verilmiştir. Yaş ($p=0,210$), eğitim düzeyi ($p=0,377$), cinsiyet ($p=0,880$) ya da çalışabilirlik durumu ($p=0,146$) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Alkol kötüye kullanımı BB+DEHB grubunda, BB grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,039$). DEHB grubunda 18 bireyin yaşamı boyunca en bir depresif dönem geçirdiği saptanmıştır. Suisid girişimi sayısı BB+DEHB grubunda, DEHB grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,009$). BB+DEHB grubunda YMRS puanları BB grubuna ($p=0,007$) ve DEHB grubuna ($p<0,001$) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

DEHB ve BB+DEHB gruplarının BIS-11 dikkat, motor, plansızlık alt ölçek puanları ve toplam BIS-11 puanları, BB ve sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. BB grubunun plansızlık alt ölçek puanı ve BIS-11 toplam puanı sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

BB ve BB+DEHB grupları arasında bipolar bozukluk alt tipi ($p=0,002$) ve psikotik özellikli duygudurum dönemi sayısı ($p=0,036$) açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Her iki hasta grubunda da BB tip I tanısı fazla olmakla birlikte, oransal olarak BB+DEHB tanılı bireylerde BB tip II sayısı (%35), BB tanılı bireylere göre (%2,7) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,002$). Psikotik özellikli duygudurum dönemi sayısı BB grubunda, BB+DEHB grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,036$). Grupların bipolar bozukluk klinik özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 3'de verilmiştir.

DEHB ve BB+DEHB grupları DEHB alttipi açısından (dikkat eksikliği, dürtüsellik/hiperaktivite, karma tip) anlamlı farklılık göstermemiştir

Tablo 3. BB ve BB+DEHB Gruplarının Bipolar Bozukluk Klinik Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

Klinik Özellikler	BB (n=37)	BB+DEHB (n=20)	F/ χ^2	p değeri
BD tipi:				
BD I n (%)	36 (97,3)	13 (65,0)	11,224	0,002^b
BD II n (%)	1 (2,7)	7 (35,0)		
Toplam epizod sayısı Ortalama \pm SD	5,65 \pm 3,35	6,55 \pm 7,69	6,578	0,623 ^a
Depresif epizod sayısı Ortalama \pm SD	2,16 \pm 2,13	3,40 \pm 4,17	7,570	0,226 ^a
Manik+hipomanik+karma epizod sayısı Ortalama \pm SD	3,49 \pm 2,74	3,15 \pm 3,90	0,301	0,734 ^a
Psikotik özellikli duygudurum dönemi sayısı Ortalama \pm SD	1,30 \pm 1,97	0,45 \pm 1,00	4,107	0,036^a
BB hastalık süresi (ay) Ortalama \pm SD	127,70 \pm 74,18	119,40 \pm 89,42	0,849	0,725 ^a
BB başlangıç yaşı Ortalama \pm SD	21,27 \pm 6,98	20,90 \pm 6,61	0,017	0,844 ^a
Remisyon süresi (ay) Ortalama \pm SD	30,14 \pm 31,36	20,25 \pm 18,27	3,884	0,139 ^a
Hastaneye yatış sayısı Ortalama \pm SD	1,43 \pm 1,54	0,90 \pm 1,07	1,130	0,132 ^a
Suisid girişimi sayısı Ortalama \pm SD	0,57 \pm 1,07	1,20 \pm 2,50	4,115	0,293 ^a

n= sayı; ^aBağımsız Gruplarda T Testi; ^bKi Kare Testi

($\chi^2=0,36$, $p=0,84$). DEHB grubundaki tüm bireyler erişkin DEHB tanı kriterlerini karşılamaktadır. BB+DEHB grubunda ise erişkin DEHB tanı kriterlerini karşılayan bireylerin sayısı 17'dir. Kalan üç birey DEHB tanısını yalnızca çocukluk döneminde karşılamaktadır.

Nörobilişsel Testler

Yaş, eğitim düzeyi ve BIS-11 toplam puanlarına göre düzeltilip, post-hoc Bonferroni testi uygulanan, MANCOVA ile yapılan grup karşılaştırması sonucunda, sağlıklı kontrollere göre BB ve BB+DEHB grupları TMT-A tamamlama süresi ($p<0,001$, $p=0,030$ sırayla), TMT-B tamamlama süresi ($p=0,017$, $p=0,028$ sırayla), Sayı Sembol Testi toplam sayısı ($p=0,003$, $p=0,025$ sırayla), COWAT toplam kelime sayısı ($p<0,001$, $p<0,001$ sırayla) ve Kategori Akıcılık Testi toplam kelime sayısı ($p=0,003$, $p=0,014$ sırayla) açısından düşük performans sergilemiştir. BB grubu sağlıklı kontrollere göre ek olarak üç testte daha anlamlı olarak düşük performans göstermiştir (RAVLT gecikmiş hatırlanan kelime sayısı ($p=0,016$), WCST tamamlanan kategori

sayısı ($p=0,002$) ve perseveratif hata yüzdesi ($p=0,021$)). DEHB grubunun ise sadece COWAT toplam kelime sayısı sağlıklı kontrollere göre düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Gruplar arasında RAVLT 1. ve 5. deneme arasındaki hatırlanan kelime sayısı arasındaki farklılık post-hoc Bonferroni düzeltmesi sonrasında ortadan kaybolmuştur ($p=0,061$). Tablo 4'de nörobilişsel test puanları, Şekil 1'de nörobilişsel testlerin z-skorları verilmiştir.

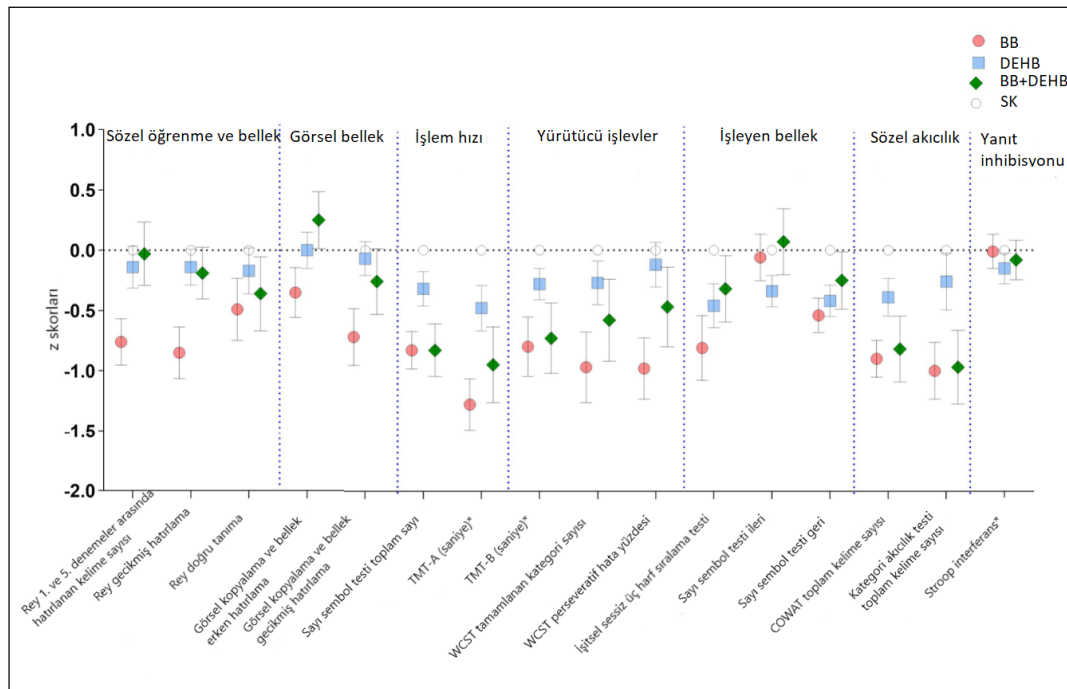
TARTIŞMA

Bu çalışmada yalnız BB tanılı bireylerin, yalnız DEHB tanılı bireylerin, BB+DEHB tanılı bireylerin ve sağlıklı kontrollerin nörobilişsel işlevleri karşılaştırılmıştır. BB ve BB+DEHB gruplarının işlem hızı, dikkat, yürütücü işlevler ve sözel akıcılık gibi alanlarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük performans sergilediği gösterilmiştir. Ek olarak BB grubu, sağlıklı kontrollere göre yürütücü işlevler, sözel öğrenme ve bellek alanlarında ek bozulmalar göstermiştir.

Tablo 4. Tüm Grupların Nörobilişsel Test Puanlarının Karşılaştırılması

	Ortalama ± SD				F	p*
	BB n=37	DEHB n=43	BB+DEHB n=20	SK n=51		
Rey 1. ve 5. denemeler arasında hatırlanan kelime sayısı	55,14±8,35	59,49±8,04	60,30±8,25	60,49±7,05	3,023	0,032 post-hoc anlamlılık kayboluyor
Rey gecikmiş hatırlama	11,35±2,72	12,84±2,06	12,75±2,02	13,14±2,10	3,242	0,023 BB<SK p=0,016
Rey doğru tanıma	13,54±1,92	13,93±1,53	13,70±1,69	14,14±1,23	0,034	0,578
Görsel kopyalama ve bellek erken hatırlama	35,62±5,86	37,23±4,53	38,40±4,84	37,22±4,63	1,598	0,184
Görsel kopyalama ve bellek gecikmiş hatırlama	31,97±8,96	36,02±5,76	34,85±7,62	36,45±6,26	1,510	0,244
Wisconsin tamamlanan kategori sayısı	4,97±1,48	5,56±0,98	5,30±1,26	5,78±0,83	5,168	0,003 BB<SK p=0,002
Wisconsin perseverative hata yüzdesi	15,43±7,51	11,28±5,86	12,95±7,15	10,68±4,85	2,821	0,030 BB>SK p=0,021
İşitsel sessiz üç harf sıralama testi	49,14±8,77	50,98±6,35	51,75±6,58	53,45±5,38	1,876	0,169
İz sürme testi A tamamlama süresi (saniye)	42,38±14,03	33,77±13,31	38,90±15,17	28,63±10,77	8,282	<0,001 BB>SK p<0,001 BB+DEHB>SK p=0,030
İz sürme testi B tamamlama süresi (saniye)	92,08±49,04	74,94±27,52	89,55±42,92	65,75±32,80	4,393	0,008 BB>SK p=0,017 BB+DEHB>SK p=0,028
Sayı sembol testi toplam sayı	50,57±13,35	57,79±13,18	50,65±13,88	62,33±14,12	6,780	<0,001 BB<SK p=0,003 BB+DEHB>SK p=0,025
Sayı dizisi testi ileri	7,57±2,56	6,95±1,85	7,85±2,68	7,69±2,19	2,287	0,068
Sayı dizisi testi geri	6,84±2,29	7,14±2,23	7,60±2,78	8,25±2,62	2,248	0,085
COWAT toplam kelime sayısı	36,08±13,10	43,14±14,26	37,20±17,01	48,65±13,99	4,983	<0,001 BB<SK p<0,001 DEHB<SK p<0,001 BB+DEHB<SK p<0,001
Kategori akıcılık testi toplam kelime sayısı	21,03±5,39	23,81±5,82	21,15±5,17	24,80±3,78	4,791	0,001 BB<SK p=0,003 BB+DEHB>SK p=0,014
Stroop renk ve kelime testi interferans (saniye)	41,72±20,49	43,28±20,26	44,10±16,23	38,31±17,93	1,479	0,575

n= sayı; *MANCOVA, post-hoc Bonferroni

**Şekil 1.** Tüm Grupların Nörobilişsel Testlerin Z-Skorları Açısından Karşılaştırılması (*Görsellik açısından z skorları -1 ile çarpılmıştır)

Çalışmamızda yakın zamanda yapılan başka bir araştırmadaki benzer şekilde (15), BB+DEHB ve BB grupları arasında nörobilişsel işlevler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine yakın tarihli bir başka çalışmada da çocukluk çağı DEHB tanısı olan ve olmayan BB tanılı bireyler arasında da nörobilişsel işlevler açısından farklılık saptanmamıştır (16).

Her ne kadar BB+DEHB ve BB grupları arasında herhangi bir nörobilişsel işlevde anlamlı farklılık saptanmamış olsa da, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında BB grubunda daha geniş alanda nörobilişsel işlev kaybı olduğu saptanmıştır. Bu sonucun ortaya çıkmasında birkaç faktörün rolü olabileceği düşünülmektedir. Öncelikle, BB+DEHB ve BB grupları, BB alt tipi açısından anlamlı farklılık göstermiştir. Her ne kadar BB tip I oranı her iki grupta da yüksek bulunsada, BB+DEHB grubunda BB tip II tanılı birey sayısı oransal olarak daha yüksektir. Bir metaanalizde BB tip II tanılı bireylerin yürütücü işlevler, işleyen bellek, dikkat ve işlem hızı gibi nörobilişsel işlevlerde, BB tip I tanılı bireylerle benzerlik gösterdiği; ancak sözel öğrenme ve bellek işlevindeki bozulmanın BB tip I tanılı bireylere özgül olduğu gösterilmiştir (30). Çalışmamızda BB tip I tanılı bireylerin yüksek olduğu BB grubunda sözel öğrenme ve bellek performansının sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu saptanırken, BB+DEHB grubunda bu tür bir farklılık saptanmamıştır. Literatürle uyumlu olarak BB ve BB+DEHB grupları dikkat, işlem hızı ve sözel akıcılık gibi işlevlerde benzer performans sergilemişlerdir.

BB grubunda daha yaygın nörobilişsel bozulmanın görülmesinin bir sebebi de bu gruptaki bireylerde, BB+DEHB grubundaki bireylere kıyasla daha fazla sayıda psikotik özellikli duygudurum dönemi saptanması olabilir. Bu bulgu psikotik özelliğin direkt etkisinden kaynaklanabileceği gibi, yalnız BB grubundaki BB tip I tanısının oransal olarak daha fazla olmasından da kaynaklanıyor olabilir. Literatürde psikotik özellikli duygudurum dönemleri geçiren BB tanılı bireylerin, psikotik özellik göstermeyen BB tanılı bireylere göre nörobilişsel işlevlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bir metaanalizde psikotik özellikli duygudurum dönemi geçiren BB tanılı bireylerin psikotik özellik taşımayanlara göre planlama, işleyen bellek, sözel bellek ve işlem hızı performanslarının anlamlı daha fazla bozulduğu gösterilmiştir (31). Bizim çalışmamızda da yalnız BB grubunda sözel bellek performansları sağlıklı kontrollere göre düşük saptanırken, BB+DEHB grubu ile sağlıklı kontroller arasında bu tür bir farklılık saptanmamıştır.

Bulgularımızla ilgili bir başka açıklama ise BB+DEHB ve DEHB tanılı bireylerin test performansları sırasında DEHB'nin aşırı odaklanma, aykırı düşünme gibi bazı pozitif özelliklerini sergilemiş olmaları olabilir. Aykırı düşünme yeni ve orijinal fikirler üretme yetisi, aşırı odaklanma ise keyif alınan aktivitelerde yoğun bir konsantrasyon oluşması anlamına gelmektedir. Bu açıklama DEHB'nin bazı yönlerinin uyum sağlayıcı ve DEHB kaynaklı eksiklikleri kompanze edici özelliklerinin olduğu önermesini içermektedir (32). DEHB'de düşük aktivite gösteren prefrontal kortekse telafi edici olarak serebellum yanıtının artması ve bu şekilde gelişen nöronal yeniden yapılanma nörobilişsel işlevleri olumlu yönde etkiliyor olabilir (33,34). Bu da daha iyi bir bilişsel rezerv sağlıyor olabilir ki, anlamlı farklılık saptanmasa da DEHB grubunda eğitim düzeylerinin yüksek olması bu önerme ile açıklanabilir.

Çalışmamızda DEHB grubu sadece sözel akıcılık performansında sağlıklı kontrollere göre daha düşük performans sergilemiştir. Bir derlemede yürütücü işlevlerdeki bozulmanın erişkin DEHB tanılı bireylerde en öne çıkan nörobilişsel bozulma olduğuna vurgu yapılmaktadır (35). Buna ek olarak literatürde erişkin hastalarda bazı nörobilişsel bozulmaların metilfenidat tedavisi ile düzeldiği de gösterilmiştir (36). Çalışmamızda DEHB tanılı bireylerin yaklaşık üçte biri psikostimülan tedavi altındadır. Her ne kadar DEHB grubuyla diğer hasta grupları arasında nörobilişsel işlevler açısından anlamlı bir farklılık saptanmasada, bu grubun nörobilişsel test performansları diğer iki hasta grubu ve sağlıklı kontroller arasında bulunmaktadır. Bu bulgular psikostimülan tedavinin iyileştirici etkisiyle ilişkili olabilir.

Bu çalışmada DEHB ve BB+DEHB tanılı bireylerin BIS toplam ve alt ölçek puanları BB tanılı bireyler ve sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. BB tanılı bireylerin ise BIS toplam ve plansızlık alt ölçek puanları sağlıklı kontrollere göre yüksektir. Bulgularımız DEHB ve BB tanılı bireylerde BIS toplam puanı ve alt ölçek puanlarını sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulan birçok çalışma ile tutarlıdır (37,38). Ek olarak Etain ve arkadaşları BIS-10 toplam puanları ile alkol kötüye kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur (37). Bizim çalışmamızda da BB+DEHB tanılı bireylerde BB tanılı bireylere kıyasla BIS-11 toplam puanları ve alkol kötüye kullanım oranları BB tanılı bireylere göre anlamlı olarak yüksektir. Ek olarak en yüksek YMRS puanlarının BB+DEHB grubunda olması, bu grubun dürtüsellik özellikleriyle de ilişkili olabilir. Bulgularımıza göre BB+DEHB grubunun, DEHB'nin çekirdek belirtisi olan dürtüsellik açısından DEHB grubuna benzer özellik gösterdiği söylenebilir.

Bu çalışmanın bulguları yorumlanırken birtakım kısıtlılıkları gözönünde bulundurmak gerekmektedir. Özellikle BB+DEHB grubunun örneklem sayısının düşük olması bu kısıtlılıklardan biridir. Ek olarak örneklem büyüklüğü, DEHB alt tiplerinin nörobilişsel işlevler üzerindeki potansiyel etkisinin incelenmesi açısından, yeterli değildir. Tanı grupları arasında farklı ilaç gruplarının kullanılıyor olması da bir başka kısıtlılıktır. BB'da kullanılan tedavilerin, ötimi döneminin sağlanması ve sürdürülmesi açısından yararlı etkisi olsada, nörobilişsel işlevler üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir (39). BB ve BB+DEHB grubundaki bireylerin çok büyük bir kısmının almakta olduğu antipsikotik ya da duygudurum dengeleyici tedavi, bu gruplardaki nörobilişsel bozulmadan kısmen sorumlu olabilir. Her ne kadar grubun nörobilişsel işlevleri üzerindeki olası etkisini kesin olarak belirlemek mümkün olmasada, BB+DEHB grubundaki üç bireyin sadece çocukluk çağında DEHB tanı kriterlerini karşılıyor olması da sonuçları değerlendirirken dikkate alınmalıdır.

Bu zamana kadar kısıtlı sayıda çalışma erişkin BB+DEHB, BB, DEHB gruplarında ve sağlıklı kontrollerde nörobilişsel işlevleri karşılaştırmıştır. Bulgularımız erişkin BB+DEHB tanılı bireylerin nörobilişsel işlevler açısından büyük oranda BB tanılı bireylere benzer özellik gösterdiğine işaret etmektedir. Bir başka deyişle BB+DEHB grubunda nörobilişsel işlevler DEHB'den ziyade, daha çok bipolariteden etkilenmektedir. Bulgular BB ve DEHB'nin nörogelişimsel açıdan benzer ve farklı yönlerinin ortaya konması için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Etik Komite Onayı: Araştırmanın protokolü Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Hasta Onamı: Tüm katılımcılar çalışmaya katılmak için yazılı onam vermiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- HEAÇ, DC, BB, AÖ; Tasarım- HEAÇ, DC, AÖ; Denetleme- HEAÇ, AÖ; Kaynaklar- HEAÇ, DT, AÖ; Malzemeler- HEAÇ, DT, AÖ; Veri Toplama ve/veya İşleme- HEAÇ, DC, CHO, AE, DT, PG, BB; Analiz ve/veya Yorumlama- HEAÇ, DC, AÖ; Literatür Tarama- HEAÇ, AÖ; Yazıyı Yazan- HEAÇ, DC, AÖ; Eleştirel İnceleme- HEAÇ, DC, CHO, AE, DT, PG, BB.

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma finansal olarak herhangi bir destek almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. Lancet 2016;387:1561-1572. (Crossref)
2. Tamam L, Karakus G, Ozpoyraz N. Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: Prevalence and clinical correlates. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008;258:385-393. (Crossref)
3. Merikangas KR, He J, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, Benjet C, Georgiades K, Swendsen J. Lifetime Prevalence of Mental Disorders in U. S. Adolescents: Results from the National Comorbidity Survey Replication-Adolescent Supplement (NCS-A). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2010;49:980-989. (Crossref)

4. Hodgkins P, Montejano L, Sasané R, Huse D. Cost of illness and comorbidities in adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis. *Prim care companion CNS Disord* 2011;13:e1-e12. (Crossref)
5. Kurtz MM, Gerraty RT. A Meta-Analytic Investigation of Neurocognitive Deficits in Bipolar Illness: Profile and Effects of Clinical State. *Neuropsychology* 2009;23:551-562. (Crossref)
6. Frías Á, Palma C, Farriols N. Comorbidity in pediatric bipolar disorder: prevalence, clinical impact, etiology and treatment. *J Affect Disord* 2015;174:378-389. (Crossref)
7. Kent L, Craddock N. Is there a relationship between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder? *J Affect Disord* 2003;73:211-221. (Crossref)
8. Meehan TP, Bressler SL. Neurocognitive networks: Findings, models, and theory. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:2232-2247. (Crossref)
9. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJS, Tannock R, Franke B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15020. (Crossref)
10. Merikangas AK, Cui L, Calkins ME, Moore TM, Gur RC, Gur RE, Merikangas KR. Neurocognitive performance as an endophenotype for mood disorder subgroups. *J Affect Disord* 2017;215:163-171. (Crossref)
11. Duarte W, Becerra R, Cruise K. The relationship between neurocognitive functioning and occupational functioning in bipolar disorder: A literature review. *Eur J Psychol* 2016;12:659-678. (Crossref)
12. Silva KL, Rovaris DL, Guimarães-da-Silva PO, Victor MM, Salgado CAI, Vitola ES, Contini V, Bertuzzi G, Picon FA, Karam RG, Belmonte-de-Abreu P, Rohde LA, Grevet EH, Bau CHD. Could comorbid bipolar disorder account for a significant share of executive function deficits in adults with attention-deficit hyperactivity disorder? *Bipolar Disord* 2014;16:270-276. (Crossref)
13. Torres I, Garriga M, Sole B, Bonnin CM, Corrales M, Jimenes E, Sole E, Ramos-Quiroga JA, Vieta E, Goikolea J, Martinez-Aran A. Functional impairment in adult bipolar disorder with ADHD. *J Affect Disord* 2017;227:117-125. (Crossref)
14. Rucklidge JJ. Impact of ADHD on the Neurocognitive Functioning of Adolescents with Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 2006;60:921-928. (Crossref)
15. Torres I, Sole B, Corrales M, Jimenez E, Rotger S, Serra-Pla JF, Forcada I, Richarte V, Mora E, Jacas C, Gomez N, Mur M, Colom F, Vieta E, Casas M, Martinez-Aran A, Goikolea JM, Ramos-Quiroga JA. Are patients with bipolar disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder more neurocognitively impaired? *Bipolar Disord* 2017;19:637-650. (Crossref)
16. Salarvan S, Sparding T, Clements C, Rydén E, Landén M. Neuropsychological profiles of adult bipolar disorder patients with and without comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *Bipolar Disord* 2019;7:14. (Crossref)
17. Heaton R. *The Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odesa, FL: Psychological Assessment Resources; 1981.
18. Rey A. *L'examen Clinique En Psychologic*. Paris: Presse Universitaire de France; 1958.
19. Genç-Açıköz D, Karakaş S. AVLT'nin Türk diline uyarlamasına ilişkin bir çalışma. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi; 1996 Eylül 18-20. İstanbul, Türkiye, 1996. p.591-6.
20. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale Revised Manual*. San Antonio: Psychological Corp/Harcourt Brace Co; 1987.
21. Sezgin N, Baştuğ G, Karaağaç SY, Yılmaz B. Turkish Standardization of Wechsler Adult Intelligence Scale- Revised (WAIS-R): Pilot study. *Ankara University The Journal of the Faculty of Languages and History-Geography* 2014;54:451-480.
22. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271-276. (Crossref)
23. Türkeş N, Can H, Kurt M, Elmastaş-Dileç B. A study to determine the Norms for the Trail Making Test for the age range of 20-49 in Turkey. *Turk Psikiyatri Derg* 2015;26:189-196. (Crossref)
24. Anil AE, Kivircik BB, Batur S, Kabakçı E, Kitiş A, Güven E, Başar K, Turgut TI, Arkar H. The Turkish Version of the Auditory Consonant Trigram Test as a Measure of Working Memory: A Normative Study. *Clin Neuropsychol* 2003;17:159-169. (Crossref)
25. Golden CJ. *Freshwater Shawna M. Stroop Color and Word Test: Manual for clinical and experimental uses*. Chicago, IL: Stoelting Co.; 1978.
26. Emek Savaş DD, Yerlikaya D, Yener GG, Öktem Tanör Ö. Validity, reliability and normative data of the Stroop Test Çapa Version. *Turk Psikiyatri Derg* 2020;31:9-21. (Crossref)
27. Benton AL, Hamsher K. *Multilingual aphasia examination*, 2nd ed. Iowa City: AJA Associates; 1976.
28. Tumaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi 1997.
29. Capitani E, Rosci C, Saetti MC, Laiacina M. Mirror asymmetry of Category and Letter fluency in traumatic brain injury and Alzheimer's patients. *Neuropsychologia* 2009;47:423-429. (Crossref)
30. Bora E, Yücel M, Pantelis C, Berk M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:165-174. (Crossref)
31. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J Affect Disord* 2010;127:1-9. (Crossref)
32. Sedgwick JA, Merwood A, Asherson P. The positive aspects of attention deficit hyperactivity disorder: a qualitative investigation of successful adults with ADHD. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord* 2019;11:241-253. (Crossref)
33. Valera EM, Faraone S V., Biederman J, Poldrack RA, Seidman LJ. Functional neuroanatomy of working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:439-447. (Crossref)
34. Poissant H, Mendrek A, Senhadji N. Neural Correlates of Forethought in ADHD. *J Atten Disord* 2014;18:258-267. (Crossref)
35. Gallagher R, Blader J. The diagnosis and neuropsychological assessment of adult attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2001;931:148-171. (Crossref)
36. Turner DC, Blackwell AD, Dowson JH, McLean A, Sahakian BJ. Neurocognitive effects of methylphenidate in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178:286-295. (Crossref)
37. Etain B, Mathieu F, Lique S, Raust A, Cochet B, Richard JR, Gard S, Zanouy L, Kahn JP, Cohen RF, Bougerol T, Henry C, Leboyer M, Bellivier F. Clinical features associated with trait-impulsiveness in euthymic bipolar disorder patients. *J Affect Disord* 2013;144:240-247. (Crossref)
38. Malloy-Diniz L, Fuentes D, Leite WB, Correa H, Bechara A. Impulsive behavior in adults with attention deficit/ hyperactivity disorder: characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:693-698. (Crossref)
39. Jamrozinski K, Gruber O, Kemmer C, Falkai P, Scherck H. Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:365-374. (Crossref)