

İki Uçlu Bozuklukta Klinik Prodrom Dönemi Bulunur mu?

Zerrin Binbay¹, Mustafa Solmaz¹, Selim Sağır¹, Derya Adalı¹

ÖZET:

İki uçlu bozuklukta klinik prodrom dönemi bulunur mu?

İki uçlu bozukluk (İUB), yaygın süregelen ve heterojen psikiyatrik bir bozukluktur. İUB tanısı çoğu kez gecikmekte ve hastalığın gelişimi suicidal davranışlar ile ilişkilendirilmektedir. Klinik ve preklinik literatürde artan sayıda kanıt, iki uçlu bozuklukta geliştirilmiş erken müdahaleye olan belirgin ihtiyacı göstermektedir. İUB, genellikle bireylerin en çok etkilenebileceği ve üretken oldukları yıllarda başlamaktadır. Bu hastalığın, ağırlığına katkıda bulunan en büyük etmenlerden birisi de belirtilerin ilk olarak yaşandığı zaman ile tedavi başlanmasına kadar olan geçen önemli gecikmedir. Erken evre veya prodromal İUB klinik, nöropsikolojik ve biyolojik açılardan göz önünde bulundurulmalıdır. Erken müdahaleler hastalığın tam anlamıyla gelişmesine engel olabilir ya da en azından sonuçların daha iyi olmasına yol açabilir. İki uçlu bozukluğun prodrom döneminin başlaması, duygudurum ve enerjinin regülasyon bozukluğu ile karakterizedir. Bu özelliklerin geçerli kılınması ve spesifitesi ile sensitivitesinin karakterize edilmesi için geniş ölçekli, kontrol grubuna sahip, uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: iki uçlu bozukluk, prodrom dönemi

Journal of Mood Disorders 2013;3(3):114-8

ABSTRACT:

Is there a clinical prodromal period for bipolar disorder?

Bipolar disorder (BD) is a prevalent, chronic and heterogeneous psychiatric disorder. The diagnosis of BD, is often delayed and the development of the disorder is associated with suicidal behavior. Growing evidence from both preclinical and clinical literature, points to a clear need for improved early intervention in BD. Individuals who develop BD are often afflicted during their most vulnerable and formative years. A major factor contributing to the burden of disease is the substantial delay between the first experience of symptoms and the initiation of the treatment. Early stage or prodromal BD should be considered in clinical, neuropsychological and biological terms. Early interventions may prevent the development of the full disorder, or at least improve the outcome. The initial prodrome of BD is characterized by dysregulation of mood and energy. Large scale longitudinal studies which have control groups are needed to validate these features and characterize their specificity and sensitivity.

Key words: bipolar disorder, prodromal period

Journal of Mood Disorders 2013;3(3):114-8

¹Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Zerrin Binbay, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: zbinbay@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 21 Haziran 2013 / June 21, 2013

Bağın beyanı:

Z.B., M.S., S.S., D.A.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

Z.B., M.S., S.S., D.A.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

İki uçlu bozukluk (İUB) yaygın, kronik gidişli ve yüksek oranda morbiditesi ve mortalitesi olan bir hastalıktır. İki uçlu bozukluğun yıllık prevalansı %1 ile %6,5 arasında değişmektedir (1,2). Diğer psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi, İUB'de artmış madde kullanımı ve diğer ekhastalık psikiyatrik bozukluklardaki artış, obezite, artmış kalp hastalıkları sıklığı ve sonuç olarak artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (3-9). İUB'si olan 15000 hastanın katıldığı bir çalışmada, suicidal nedeniyle ölümler için standardize edilmiş mortalite oranı erkekler için 15,0 kadınlar için ise 22,4 olarak bulunmuştur; bu

çalışmada bu hastalarda doğal sebeplerden ölüm oranı da belirgin olarak yüksektir (9). Bununla beraber suicidal dışındaki diğer ölüm oranlarında belirgin artış olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (10). İUB başlama yaşı genellikle erken erişkin yaşlardadır. Bu yaşlar bu hastaların genellikle en üretken ve aynı zamanda da en çok zarara uğrayabilecekleri yaşlardır. Ortalama başlangıç yaşları, 1566 hastanın katıldığı bir çalışmada, İUB-I için 24,3; İUB II için 30 olarak bulunmuştur (11). Bununla beraber bu hastaların hastalıklarının başlaması ile doğru tanı konması arasındaki süre 10 yıla kadar uzamaktadır (12,13). İUB tanısındaki gecikmenin belirgin klinik olası sonuçları bulunmaktadır; bunlardan en önemlileri ara-

sında duygudurum dengeleyiciler ile tedaviye azalmış yanıt ve genel olarak artmış mortalite bulunur (14,-16). Artmış morbidite ve mortalite ile azalmış yaşam kalitesi nedeniyle iki uçlu bozukluğun erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Henüz iki uçlu bozuklukta prodromal dönemin varlığına ilişkin kesin bir veri yoktur. Bu derlemenin amacı, güncel literatür bilgisi ışığında olası iki uçlu bozukluğun prodromunu değerlendirmek, prodromal döneme dair kanıtları ve bu konudaki tartışmaları sunmaktır. Derleme, PubMed ve Medline veritabanında iki uçlu bozukluk, prodrom, erken semptomlar anahtar kelimeleri taranarak yazılmıştır. İngilizce olan makaleler alınmıştır.

İki Uçlu Bozuklukta erken tanının önemi

Yapılan çalışmalarda tanı konulmadan geçen yıllar ile iki uçlu bozukluğu olan hastaların güncel klinik durumları arasında ilişki olduğu bulunmuştur (17). Daha önceki duygudurum bozukluğu hecmelerinin sayısı arttıkça; mani, depresyon ve idame tedavide azalmış cevap oranları bildirilmiştir (18).

İki uçlu bozuklukta, depresyonu olan hastayı uygun olmayan antidepresan monoterapisi ile tedavi etmenin belirgin klinik sonuçları olabilir. Yapılan çalışmalarda, özellikle trisiklik antidepresanlarla ve venlafaksin olmak üzere antidepresanlarla tedavi edilen hastalarda belirgin hipomani ve mani riskinin oluştuğu belirlenmiştir (19,20).

Tek uçlu depresyonu olan çocuklar ve erişkinler, kısa psikotik dönemi olan gençler ve iki uçlu bozukluğu olan bireylerin erken evre belirtilerle bir psikiyatri kliniğine başvuran yakınları; iki uçlu bozukluk geliştirme açısından yüksek riskli gruplar olarak değerlendirilmiştir (21-23). Bu çalışmalarda iki uçlu bozukluğun başlamasının öncüsü olan klinik özellikler belirtilmiştir. Bununla beraber, bu çalışmalardaki örneklem grupları, seçilmiş vakalardır ve bu sonuçlar genel toplumu yansıtmamaktadır (24).

Blechert ve arkadaşlarının genel toplumu yansıtan çalışmasında iki uçlu bozuklukta ziyade manik belirti boyutu ele alınmıştır ve iki uçlu bozukluğun prodrom dönemi için görece olarak diğer çalışmalara göre daha az spesifiktir (24,25). Angst ve Tijssen' in çalışmalarında ise 10-15 yıllık izlem ve geniş toplum örnekleme yer almıştır (26,27). Angst ve arkadaşlarının çalışmasında sonuçlar, iki uçlu bozukluk I yerine iki uçlu bozukluk II veya İUB spektrum bozukluğu idi ve örnekleme; SCL-90-R'den yüksek puan almış, yüksek riskli gruplar ve normal kontrol grubu oluşturmaktaydı. Tijssen

ve arkadaşlarının çalışmasında, örneklem grubunu adolesanlar ile genç erişkinler oluşturmaktadır ve alkol ile madde kullanımı öyküsü olanlar dışlanmıştır. Bu çalışmada, İUB gelişen hastaların %70'inde en az iki manik/ hipomanik ve/veya depresif semptomlar yaşandığı belirtilmiştir (27). Angst ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; İUB II bozukluk geliştiren hastaların %40'ında, daha öncesinde duygudurum labilitesi görüldüğü belirtilmiştir (26).

Güncel olarak, günümüzde İUB prodrom döneminin tanımı için bir fikir birliği yoktur (28). Prodromun başlangıcı, görece olarak stabil veya normal bir durumdan ilk farkedilebilen belirti ile bulguların başlamasına sapma ve tam olarak gelişmiş, tanı konabilir bulguların oluşmasına kadar geçen zaman dilimi olarak tanımlanmıştır (29). Bu konudaki çalışmalar önceleri klinik bulgular üzerine odaklanmışsa da sonraki çalışmalar da müşterek fenomenolojik ve biyolojik yaklaşımlar üzerinedir. Genetik, nöroanatomi, biyokimyasal bağlamda aile öyküsünün, genişlemiş amigdala hacminin ve azalmış hipokampal gri maddenin, azalmış prefrontal volüm ve artmış TNF- α ve IL-6 düzeyinin ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (30-33). Bu çalışmalarda, Lichtenstein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diğer moleküler genetik çalışmalara benzer şekilde şizofreni ve iki uçlu bozukluğun, bir ölçüde ortak genetik sebeplerden kaynaklandığı gösterilmiştir ve bu sonuçlar günümüzdeki şizofreni ile İUB arasındaki nozolojik ikiliği desteklemektedir (30,34).

Riskli hastaları belirleme ve prodrom dönemi için günümüzdeki kanıtlar

İUB'nin prodrom dönemini saptamadaki zorluklar arasında, bu dönemin çoğu zaman diğer psikiyatrik hastalıklarla örtüşmesi sayılabilir. İUB için uygulanan tedaviler genelde ciddi yan etkilere de sahip tedaviler olduğu için, ancak hastalıkla ilgili kesin ve açık bulgular olduğu zaman tedaviye başlanması gerekliliği çoğu zaman tedavide gecikmelere de yol açmaktadır. Erken evre ya da iki uçlu bozuklukta prodromal dönem henüz tam anlamıyla tamamlanmamıştır. Çok erken evre iki uçlu bozukluk tedavisinde bilişsel davranışçı terapi ve duygudurum dengeleyiciler başlanabileceği ile ilgili çalışmalar literatürde yer almaktadır (28,35).

İki uçlu bozukluğu olan hastalarla ilgili yapılmış çalışmalarda bu hastaların büyük çoğunluğunun, yükselmiş veya iritabl duygudurum, yarışan düşünceler, hızlanmış konuşma, depresif duygudurum, anhedoni, kendine zarar verme ve suisid düşüncelerini içeren eşik altı manik veya

depresif belirtiler yaşadıkları belirtilmiştir (36). Prodromal iki uçlu bozukluk, işlevsellikte belirgin azalma ile de ilişkili olabilir (29). İki uçlu bozukluğun erken belirtisi olarak, uyku bozukluğu geliştiğini belirten çalışmalar da mevcuttur (37). Uyku yoksunluğu, başlangıç insomniası gibi uyku bozuklukları, duygudurum bozuklukları gelişimiyle bağlantılı bulunmuştur ve bu durumun adolesan dönemde başlayabileceği ve yatkınlığı olan bireylerde devam edebileceği belirtilmiştir (37).

Major depresif bozuklukla beraber iki uçluluğun da erkenden değerlendirilmesinin belirgin yararları mevcuttur. Tekrarlayan depresif hecmeleri olan hastaların %25-%50'inde alta yatan iki uçlu bozukluk spektrumu olabileceği literatürde belirtilmektedir (38). Yapılan çalışmalarda, iki uçlu depresyonu olan hastaların, ilk depresif dönemlerini daha erken yaşta geçirdikleri, daha fazla sayıda ve daha kısa süreli hecmeler yaşadığı bildirilmektedir. Ayrıca alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda iki uçlu depresyon, tek uçlu depresyondan daha yaygındır (28).

İUB prodrom döneminin uzunluğu ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, günümüzde bu konuda fikir birliğine varılamamıştır (28). Correl ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada, psikotik özellikli mani geçiren hastalarda 1.7 yıl, psikotik özellikli olmayan mani geçiren hastalarda ise 1.9 yıl olarak belirtmişlerdir (39). Conus ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise psikotik özellikli mani ve şizoafektif bozukluğu olan hastalarda 20.9 hafta olarak bulunmuştur (40). Egeland ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ilk bildirilen mizaç belirtisi ve davranışlarla tedavi ihtiyacı ya da iki uçlu bozukluk I tanısı alıncaya kadar olan dönemin 9- 12 yıl arasında olduğu belirtilmiştir (41). Egeland ve arkadaşlarının 1987 yılındaki çalışmasında ise ilk belirtilerle, İUB tanı kriterlerinin karşılanması arasındaki süre İUB I için 7.3 yıl, İUB II için 9.5 yıl olarak belirtilmiştir (42).

Angst ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada, duygudurum oynaklığı sonradan gelişecek İUB için, en güçlü risk etmeni olarak bulunmuştur; bu çalışmada bu etmen, ailede mani öyküsünden bile daha güçlü bulunmuştur. Çalışmalarda belirti yükünün, prodromal dönemde tek tek spesifik belirtilerden daha önemli olduğu bulunmuştur (24).

Birkaç çalışmada siklotimik özellikler, İUB için yordayıcı olarak bulunmuş ancak; bu özellikler, iki uçlu bozukluğu olan hastaların; iki uçlu bozukluğu olmayan sağlıklı yakınlarında da bulunduğu için, bu etmenin bir risk etmeni olarak değerlendirilmesi kesinlik kazanmamıştır (21,43,45,46).

İki uçlu bozukluğun alttipler arasındaki prodromal farklılıklar incelendiğinde; Rucklidge, grandiyozite belirtileri, risk alma, konsantrasyon problemleri; başka türlü adlandıramayan iki uçlu bozukluk alt grubunda, İUB I ve İUB II grubuna göre bekleme döneminde daha sık olarak görüldüğünü belirtmiştir (44). Aile öyküsü ve iki uçlu bozuklukta prodromal dönem incelendiğinde, çalışmalarda genellikle bu şekilde gruplandırma yapılmadığı; sadece Rucklidge'in bulguları bu şekilde gruplandırıldığı; ancak anlamlı bir farklılık bulunmadığı belirtilmiştir (44). Bu konu üzerinde daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

İki uçlu bozukluğu olan hastaların çoğunluğunda aile öyküsü olmasa bile genetik risk, uzun zamandır riskli bireyleri belirlemede kullanılmaktadır. 2009 yılında yapılan bir çalışmada, iki uçlu bozukluğu olan hastaların çocuklarındaki rölatif risk 6,4; kardeşlerinde ise 7,9 olarak bulunmuştur. Total kalıtmınlık ise %59 olarak hesaplanmıştır (30).

Birkaç geriyedönük çalışmada, iki uçlu bozukluğu olan hastaların büyük bölümünde ilk hecmeden önce dönemsel duygudurum değişiklikleri, iritabilite veya impulsivite yaşadıkları belirtilmiştir (24,43).

Bu derlemede, yer alan çalışmalardaki geriyedönük çalışmalar faydalı bilgiler sağlasa da; bu bilgiler geriye dönük hatırlamaya dayandığı için, sonuçlar bu etmeden etkilenmiş olabilir. Birçok prodromal belirtinin özgünlükleri yüksek olmakla beraber, duyarlılıkları düşüktür. Yanlış pozitif sonuçlar, çeşitli duygudurum düzenleyicilerinin tedavide kullanılmasına yol açabilir; bu da istenmeyen yan etkiler doğmasına neden olabilir. Bununla beraber, psikoeğitim, bilişsel davranışçı tedaviler gibi yaklaşımlar, daha düşük yan etkiler nedeniyle kolaylıkla kullanılabilirler (47).

SONUÇ

İUB gelişimi evresinde tanı ve müdahale, çeşitli etik konuları da beraberinde getirmektedir. Sonuç olarak İUB prodromuna ait patognomonik bir özellik olmadığı için; İUB gelişimi olmayacak vakalarda da yanlış pozitiflik riski oluşacaktır. Bu durumda bireyler yanlış konan bir İUB gelişimi riski için endişelenecek ve belki de ihtiyacı olmadığı halde tedavi uygulanacaktır. Bu tedavilerle istenmeyen yan etkiler oluşabilmektedir.

Önleme psikiyatride son yıllarda giderek artan oranda ilgi odağı olmaktadır. Bugüne kadar çalışmalar genellikle şizofreni için erken müdahale durumlarını geliştirmeye yönelik olmuştur (48). Bununla beraber İUB için de erken

evrede tedaviler; çok merkezli, randomize çalışmalarla araştırılmaktadır (49).

İki uçlu bozuklukta başlama yaşı erken yaşlarda olduğu için, genç yaştaki hastalara odaklanmak, en iyi sonucu sağlayacaktır. Tijssen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilk manik/hipomanik atak pikininin 21 yaşından sonra hızlıca düştüğü belirtilmektedir (50).

Sonuç olarak, İUB yaygın, heterojen ve sıklıkla geç tanı konan bir psikiyatrik bozukluktur. Tanıdaki gecikmeler iki uçlu bozukluğun morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. İki uçlu depresyonun antidepresanlarla yetersiz tedavisi klinik sonuçları daha da kötüleştirilebilmektedir. Erken evre veya iki uçlu bozukluğun prodromal dönemi klinik, nöropsikolojik ve biyolojik açılardan göz önünde bulundurulmalıdır. İki uçlu bozukluğun prodrom dönemindeki klinik bulgular eşikaltı manik ve depresif belirtileri içermektedir. Atipik depresif

özelliklerle başvuran genç hastalarda, iki uçlu depresyon ihtimali akılda tutulmalıdır. İki uçlu bozukluk mortalitesi ve morbidite oranları yüksek, tedavi maliyeti fazla olan, genellikle tanının ve tedavinin çeşitli klinik ve sosyal nedenlerden dolayı geciktiği bir hastalıktır ve bozukluğun genç yaşlarda başlaması, tanının geç konulması ve yetersiz tedavi nedeniyle hastaları, hastaların yaşam kalitesi ve beklenen psikososyal gelişim açısından zarara uğratmaktadır. Bu nedenle iki uçlu bozukluğunun prodromal döneminin kesin tanı kriterlerinin geliştirilmesi ve bu konuda prodrom döneminde olduğu belirlenen hastalarda tedavi algoritmalarının geliştirilmesi önemlidir. Şizofreninin prodromal dönemi ile ilgili çalışmalara göre iki uçlu bozukluk prodromal dönemine ait çalışmalar görece olarak daha sonraki yıllarda başlamıştır ve bu konuda görece olarak daha az sayıda çalışma mevcuttur. Bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64: 543–52.
- Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature *Can J Psychiatry*. 2004;49:124–38.
- Homish GG, Marshall D, Dubovsky SL, Leonard K. Predictors of later bipolar disorders in patients with subthreshold symptoms. *J Affect Disord*. 2012;144:129-33.
- Altınbaş K, Darçın AE, Gülöksüz S, Oral TE. İki uçlu bozuklukta metabolik sendrom yaygınlığının mevsimsel değişimi. *Journal of Mood disorders*. 2012;2: 51-7.
- Savaş HA, Unal A, Vınt O. Treatment adherence in bipolar disorder. *Journal of Mood disorders*. 2011;1:95-102.
- Toprak E, Yavuz B. Anxiety disorders comorbidity in bipolar disorder patients and quality of life. *Journal of Mood disorders*. 2011;1:55-62.
- Kalenderoğlu A, Savaş AH, Gergerlioğlu HS, Başaralı K, Yumru M, Selek S, Büyükbaş S, Ergene N. Bipolar hastalarda serum ghrelin seviyeleri ve metabolik sendrom arasındaki ilişki. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2010;47:328-32.
- Annagür BB, Zincir SB, Bez Y, İnanlı I, Şahingöz M, Ateş N, Alpak G. İki Uçlu Bozukluğu Olan Kadınların Sosyal ve Üreme Yaşamları: Türkiye'den Tanımlayıcı Bir Çalışma. *Journal of Mood Disorders*. 2013;3:11-6.
- Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:844-50.
- Dutta R, Boydell J, Kennedy N, Van Os J, Fearon P, Murray RM. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder: a longitudinal study. *Psychol Med*. 2007;37:839-47.
- Baldessarini RJ, Bolzani L, Cruz N, Jones PB, Lai M, Lepri B, Perez J, Salvatore P, Tohen M, Tondo L, Vieta E. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *J Affect Disord*. 2010;121:143-6.
- Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 2003;64:161-74.
- Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, McElroy SL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Bickel M, Post RM. The stanley foundation bipolar treatment outcome network. II. demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*. 2001;67:45-59.
- Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E, Gasperini M. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci*. 1999;249:227-30 .
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders . *Bipolar Disord*. 2003;5:167-79.
- Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:1264-6.
- Gazalle FK, Andreazza AC, Cereser KM, Hallal PC, Santin A, Kapczinski F. Clinical impact of late diagnose of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2005;86: 313-6.
- Berk M, Brnabic A, Dodd S, Kelin K, Tohen M, Malhi GS, Berk L, Conus P, McGorry PD. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord*. 2011;13:87-98.
- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1130-8.

20. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Kupka RW, Denicoff KD, Nolen WA, Grunze H, Martinez MI, Post RM. Risk of switch in mood polarity to hypomania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry*. 2006;163:232-39.
21. Kochman FJ, Hantouche EG, Ferrari P, Lancrenon S, Bayart D, Akiskal HS. Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescent with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2005;85:181-9.
22. Correl CU, Smith CW, Auther AM, McLaughlin D, Shah M, Foley C, Olsen R, Lencz T, Kane JM, Cornblatt BA. Predictors of remission, schizophrenia, and bipolar disorder in adolescent with brief psychotic disorder or psychotic disorder not otherwise specified considered at very high risk for schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2008;18: 475-90.
23. Akiskal HS, Downs J, Jordan P, Watson S, Daugherty D, Pruitt DB. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic-depressives. Mode of onset and prospective course. *Archives of General Psychiatry*. 1985;42: 996-1003.
24. Howes OD, Lim S, Theologos G, Yung AR, Goodwin GM, McGuire P. A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med*. 2011;41:1567-77.
25. Blechert J, Meyer TD. Are measures of hypomanic personality, impulsive nonconformity and rigidity predictors of bipolar symptoms? *British Journal of Clinical Psychology* 2005;44:15-27.
26. Angst J, Gamma A, Endrass J. Risk factors for the bipolar and depression spectra. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;418:15-9.
27. Tjijssen MJ, van Os J, Wittchen HU, Lieb R, Beesdo K, Mengelers R, Krabbendam L, Wichers M. Evidence that bipolar disorder is the poor outcome fraction of a common developmental phenotype: an 8-year cohort study in young people. *Psychological Medicine*. 2010;40:289-99.
28. Martin DJ, Smith DJ. Is there a clinical prodrome of bipolar disorder. *Expert Rev. Neurother* 2013;13:89-98.
29. Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2010;126:1-13.
30. Lichtenstein P, Yip H, Bjork C. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*. 2009;373:234-9.
31. Soares JC, Kochunov P, Monkul ES, Nicoletti MA, Brambilla P, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Lancaster J, Fox P. Structural brain changes in bipolar disorder using deformation field morphometry. *Neuroreport*. 2005;16:541-44.
32. Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, McIntosh AM. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:894-900.
33. Blumberg HP, Krystal JH, Bansal R, Martin A, Dziura J, Durkin K, Martin L, Gerard E, Charney DS, Peterson BS. Age, rapid-cycling, and pharmacotherapy effects on ventral prefrontal cortex in bipolar disorder: a cross-sectional study. *Biol Psychiatry*. 2006;59:611-8.
34. Atagün Mİ, Cevahirli ES, Kara T, Tabakçı S, Balaban ÖD, Yeşilbaş D. Distinct clinical characteristics of familial and solitary patients with bipolar disorder. *Journal of Mood disorders*. 2011;1:110-7.
35. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, Yatham LN, Yung A, McGorry P. Setting the stage, from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9:671-8.
36. Elanjithara T, Frangou S, McGuire P. Treatment of the early stages of bipolar disorder. *Adv Psych Treat*. 2011;17:283-91.
37. Ritter PS, Marx C, Bauer M, Leopold K, Pfennig A. The role of disturbed sleep in the early recognition of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2011. 13:227-37.
38. Angst J. The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry*. 2007;190:189-91.
39. Correll CU, Penzner JB, Frederickson AM, Richter JJ, Auther AM, Smith CW, Kane JM, Cornblatt BA. Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of bipolar mania prodrome. *Schizophr Bull*. 2007;33:703-14.
40. Conus P, Ward J, Lucas N, Cotton S, Yung AR, Berk M, McGorry PD. Characterisation of the prodrome to a first episode of psychotic mania: results of a retrospective study. *Journal Of Affective Disorders*. 2010;124:341-5.
41. Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psych*. 2000;39:1245-52.
42. Egeland JA, Blumenthal RL, Nee J, Sharpe L, Endicott J. Reliability and relationship of various ages of onset criteria. *J Affect Disord*. 1987;12:159-65.
43. Berk M, Dodd S, Callaly P, Berk L, Fitzgerald P, de Castella AR, Folia S, Folia K, Tahtalian S, Biffin F, Kellin K, Smith M, Montgomery W, Kulkarni J. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord*. 2007;103:181-6.
44. Rucklidge JJ. Retrospective parent report of psychiatric histories: do checklists reveal specific prodromal indicators for postpubertal-onset pediatric bipolar disorder? *Bipolar Disorders*. 2008;10:56-66.
45. Findling RL, Youngstrom EA, McNamara NK, Stansbrey RJ, Demeter CA, Bedoya D, Kahana SY, Calabrese JR. Early symptoms of mania and the role of parental risk. *Bipolar Disorders*. 2005;7:623-634.
46. Jones SH, Tai S, Evershed K, Knowles R, Bentall R. Early detection of bipolar disorder: a pilot familial high-risk study of parents with bipolar disorder and their adolescent children. *Bipolar Disorders* 2006;8: 362-72.
47. Alataş G, Kurt E, Alataş ET, Bilgiç V, Karatepe HT. Psychoeducation in Mood Disorders. *Düşünen Adam*. 2007;20:196-205.
48. Olvet DM, Stearns WH, Laughlin DM, Auther AM, Correl CU, Cornblatt BA. Comparing Clinical and neurocognitive features of the schizophrenia prodrome to the bipolar prodrome. *Schizophr Res*. 2010;123:56-93.
49. Kessing LV, Hansen HV, Christensen EM, Dam H, Gluud C, Wetterslev J. The effects of centralized and specialised combined pharmacological and psychological intervention compared with decentralised and non-specialised treatment in the early course of severe unipolar and bipolar affective disorders-design of two randomised clinical trials. *Trials*. 2011;12:32.
50. Tjijssen MJ, van Os J, Wittchen HU, Lieb R, Beesdo K, Mengelers R, Wichers M. Prediction of transition from common adolescent bipolar experiences to bipolar disorder:10-year study. *British Journal of Psychiatry*. 2010;196:102-8.