

ERGENLERDE BİPOLAR BOZUKLUK: TEDAVİ STRATEJİLERİ VE EŞ TANILAR**Ece AĞTAŞ ERTAN*, Bedriye ÖNCÜ ÇETİNKAYA***

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Giriş: Bipolar bozukluk, genç nüfusta bilişsel ve fonksiyonel bozukluklar, intihar girişimleri gibi sonuçları nedeniyle önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Erişkinlikte bipolar bozukluk tanısı konulan olguların genellikle ilk olarak ergenlik döneminde şikayetlerinin başladığı bilinmektedir. Ergen yaş grubunda tanınması ve tedavisi önemli olan bu bozukluğun kliniğimiz Ergen Ünitesinde eş tanı ve tedavi stratejilerini incelemeyi amaçladık. **Yöntem:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Ergen Ünitesi polikliniğine Haziran 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında ayaktan başvuran bipolar bozukluk tanılı olguların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Olguların eştanıları ve aldıkları tedaviler gözden geçirilmiş, veriler arasındaki ilişkiler istatistiksel analizler ile değerlendirilmiştir. **Sonuçlar:** 31 kadın (%66, yaş ort: 19,48), 16 erkek (%34, yaş ort: 18,94) olmak üzere 47 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Eş tanı sıklığı %59,6 olup, en sık eş tanılar; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, mental retardasyon ve obsesif kompulsif bozukluktur. Olguların %87,2'si duygudurum düzenleyici, % 93,6'sı antipsikotik, %19,1'i antidepresan kullanmaktadır. Eş tanı varlığında çoklu ilaç kullanımının anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır. **Tartışma:** Ergen bipolar bozuklukta örneklemimizde eş tanı ve çoklu ilaç kullanım oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. Ergenlerde tanının zorluğu, ilaç tedavisi alan ergenlerin genellikle şiddetli belirtileri ve eşlik eden bozukluklarının olması bu durum üzerinde etkili olabilir.

Anahtar kelimeler: ergen, bipolar bozukluk, eştanı, tedavi, dehb, psikostimülan**BIPOLAR DISORDER IN ADOLESCENTS: TREATMENT STRATEGIES AND COMORBIDITIES****ABSTRACT**

Introduction: Bipolar disorder is an important cause of morbidity and mortality because of its consequences such as cognitive/functional disorders and suicide attempts. Most of the cases that diagnosed as bipolar disorder in adulthood are known to have the symptoms since adolescence. Since recognition and treatment of this disorder is crucial in adulthood, we aim to investigate the comorbidities and treatment strategies of bipolar disorder in Adulthood Unit in our clinic. **Method:** The folders of the patients who admitted the Ankara University Department of Psychiatry Adulthood Outpatient Clinic between June 2016-May 2017 and diagnosed as bipolar disorder are searched retrospectively. Comorbidities and treatments of these patients are investigated, the relations between this data are analyzed with statistical analyses. **Results:** 47 cases; 31 female (66%, mean age: 19,48), 16 male (34%, mean age: 18,94) are included in the study. The rate of comorbidity is 59,6%, the most common comorbidities are; attention deficit and hyperactivity disorder, mental retardation and obsessive-compulsive disorder. 87,2% of the cases use mood stabilizer, 93,6% use antipsychotic drugs and 19,1% use antidepressants. Multiple drug use is significantly greater in the cases with comorbidities. **Discussion:** In our sample with adulthood bipolar disorder, the rates of comorbidity and multiple drug use are high. The difficulty of diagnosing in adolescents, the adolescents that use pharmacological treatment being the ones that have more severe symptoms and comorbidities may be the reason for these results.

Key words: Adolescent, bipolar disorder, comorbidity, adhd, psychostimulant

GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) duygudurumda ve enerjide dalgalanmalar ile karakterize tekrarlayan kronik bir bozukluktur. Millet, etnik köken veya sosyoekonomik durumdan bağımsız olarak dünya nüfusunun %1'inden fazlasını etkileyen bipolar bozukluk genç nüfusta yeti yitiminin en önemli sebeplerinden biridir (Grande, Berk, Birmaher, & Vieta, 2016).

Bipolar bozukluk gençlerde normal gelişim ve psikososyal işlevselliği ciddi şekilde etkiler. İntihar oranlarının, uyuşturucu madde kullanım sorunlarının artmasına, akademik, davranışsal, hukuki alanlarda ve kişilerarası ilişkilerde sorunlara yol açar (Birmaher, 2013). Olguların %60'ında bipolar bozukluk belirtileri ilk olarak 21 yaşın altında görülür (Duffy, 2009). Erken dönemde (13-19 yaş) tanınması ve gerekli tedavinin başlanması bipolar bozukluğun neden olabileceği pek çok kötü gidiş özelliklerini azaltacak veya ortaya çıkmasını önleyecektir (Martin, Volkmar, & Lewis, 2007).

Gençlerde bipolar bozukluk için tanı kriterleri erişkinlerle aynıdır fakat kapsamlı bir uzunlamasına psikiyatrik değerlendirme ile ergenliğin normal gelişim süreçlerini ve psikopatolojilerini bilmeyi gerektirir. Gençlerde bipolar bozukluk daha çok karışık veya hızlı döngülü prezentasyonlarla gidebilir (Birmaher ve ark., 2009). Mani ve hipomani semptomları dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), kişilik bozukluklarının başlangıç dönemleri, davranım bozuklukları (DB) gibi diğer bazı sık görülen bozuklukların semptomlarıyla örtüşebilir. Bütün bu faktörler ergenlerde BB tanısını zorlaştırmaktadır (McClellan, Kowatch, & Findling, 2007).

Etkilenen bireylerde başka psikiyatrik ve medikal eş tanılar sıktır (Grande ve ark., 2016). 7-18 yaş arası 59 olgu ile yapılan bir çalışmada çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluğa %23,7 oranında DEHB, %16,9 oranında davranım bozukluğu eşlik etmektedir (Gabriele Masi ve ark., 2003). 93 prepubertal ve erken adolesan dönemdeki (7-16 yaş) olgu ile yapılan bir başka çalışmada DEHB %92,5, anksiyete bozuklukları (AB) %67,2, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) %24,7 oranlarında saptanmıştır (Tillman ve ark., 2003). 4-18 yaş arası BB olguları ile yapılan benzer çalışmaların derlendiği yakın tarihli bir yayına göre BB olan gençlerde en sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar; anksiyete bozuklukları (%54), DEHB (%48), Yıkıcı Davranış Bozuklukları (%31), madde kullanım bozuklukları (%31) ve yaygın gelişimsel bozukluk (%19) olarak görülmektedir (Frías, Palma, & Farriols, 2015).

Ergenlerde bipolar bozukluğun ve eş tanıların tedavisi konusunda pek çok farklı görüş bulunmaktadır (Krieger & Stringaris, 2013). Çocuk ve ergenlerde BB'ta önerilen tedavi akış şemalarında herhangi bir psikotik belirti olmaksızın ilk basamak tedavileri olarak lityum, valproat, karbamazepin gibi duygudurum düzenleyiciler ya da olanzapin, ketiyapin ve risperidon gibi atipik antipsikotiklerin tek başına kullanılması önerilmektedir. Ancak bozukluğa psikotik belirtiler eklenmiş ise lityum, valproat ya da karbamazepine atipik antipsikotik eklenerek oluşturulan kombinasyon tedavileri tercih edilmektedir (Kowatch et al., 2005). Bazı araştırmacılar ergen olgularda BB mani döneminde psikotik belirtilerin mevcut olup olmamasından bağımsız olarak atipik antipsikotiklerle kombinasyon tedavisini önermektedir (Delbello, Schwiers, Rosenberg, & Strakowski, 2002; Kafantaris, Coletti, Dicker, Padula, & Kane, 2001; Kowatch, Sethuraman, Hume, Kromelis, & Weinberg, 2003). Eş tanıların tedavisinde ise tedavi planı her bir tanının tedavisini içerecek şekilde düzenlenmelidir. İlk olarak bipolar bozukluk semptomlarının düzelmesi amaçlanmakta, sonrasında eşlik eden bozuklukların semptomları devam ediyorsa ve kişinin psikososyal ve akademik işlevselliğini etkiliyorsa bu bozuklukların tedavi edilmesi önerilmektedir (Kowatch ve ark., 2005). BB tanısına eşlik eden DEHB varlığında psikostimülan kullanımına dair endişeler mevcut olmakla birlikte, yapılan çalışmaların büyük kısmında ortak görüş, BB akut dönemden sonra düşük doz psikostimülanların BB semptomlarını şiddetlendirmeden DEHB semptomlarının düzelmesine yardımcı olduğu yönündedir (Carlson, Loney, Salisbury, Kramer, & Arthur, 2000; Galanter et al., 2003; Scheffer, Kowatch, Carmody, & Rush, 2005).

Ergenlerde BB komorbiditesi ve tedavisine yönelik bildiğimiz kadarıyla ülkemizde yapılan kapsamlı bir araştırma bulunmamaktadır. DEHB tanısı varlığında ergenlerde bipolar bozukluk eş tanısının araştırıldığı 2 farklı çalışma bulunmaktadır, bunlardan ilki 147 DEHB tanısı alan olguda (7-13 yaş) BB sıklığını %8,2 olarak saptamış, bir diğeri 6-16 yaş arası 121 DEHB olgusunda %8,3 bipolar bozukluk tanısı olduğunu bildirmiştir (Diler, Uguz, Seydaoglu, Erol, & Avci, 2007; Lus & Mukaddes, 2009). Belirtilen araştırmalarda DEHB olgularının mevcut olan BB tanısı rutin

muayenelerinde saptanamamış, araştırma süreçlerinde tespit edilebilmiştir, bu bilgilerden yola çıkılarak DEHB eş tanısının bipolar bozukluk tanısı konmasını zorlaştırdığı yorumu yapılabilir.

Bipolar bozukluk tanısı konulan ergenlerde eş tanı ve tedaviler ile ilişkili çalışmalar kısıtlıdır, mevcut çalışmalar genellikle çocukluk ve ergenlik dönemlerini birlikte değerlendirmekte, erken ve orta ergenlik dönemlerini içermektedir (Kowatch ve ark., 2003; Masi ve ark., 2006; Masi ve ark., 2001). Çalışmamız orta ve geç ergenlik döneminde bipolar bozuklukta eş tanı ve kliniğimizde uygulanan tedavi stratejilerinin tanımlanmasını, eş tanılarının varlığının uygulanan tedavi stratejilerine etkisinin araştırılmasını amaçlamaktadır.

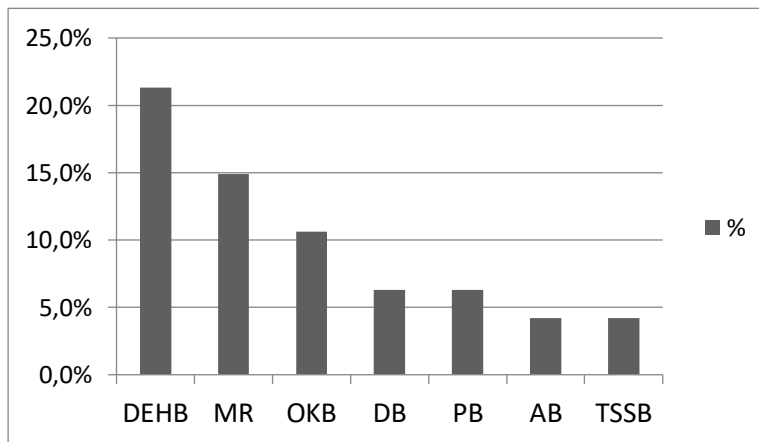
YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Ergen Polikliniği'nde 14-21 yaş arası ergen vakalara psikiyatrik tanı, takip ve tedaviyi içeren poliklinik hizmeti verilmektedir. Haziran 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında ergen polikliniğine ayaktan başvuran bipolar duygudurum bozukluğu tanısı ile izlenen 14-21 yaş arası 47 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma için etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgularda ICD-10 tanı kriterlerine göre bipolar duygudurum bozukluğu saptanmış olması şartı aranmıştır. Muayenelerde hasta bilgilerinin kaydedildiği hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak, olguların sosyodemografik özellikleri, ilk başvuru ve tanı konma yaşları, ek tanılar ve tedavileri ilgili veriler edinilmiştir. Bunlara ek olarak kendini yaralama ve intihar girişimi öyküsü, alkol/sigara/madde kullanımı, aile öyküsü ile ilgili bilgilere ulaşılmıştır. Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS 20 programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı sıklık analizleri yapılmış, eş tanı varlığı, kendini yaralama/intihar girişimi ilişkileri, eş tanı ve tedavi ilişkilerinin anlaşılması için ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm analizler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 47 olgunun 31'i (%66, yaş ort: 19,48) kadın, 16'sı (%34, yaş ort: 18,94) erkektir, yaş ortalaması $19,2 \pm 1,7$ olarak saptanmıştır. İlk başvuru semptomları %38,3'ü (n: 18) mani/hipomani semptomları %23,4'ü (n: 11) depresif semptomlardır, diğer olgular farklı semptomlarla başvurmuştur. Olguların semptomlarının başlamasından ortalama $1 \pm 1,6$ yıl sonra bipolar bozukluk tanısı konulduğu görülmektedir. Olguların %25,5'inde (n: 12) intihar girişimi, %12,8'inde (n: 6) kendini yaralama görülmektedir. Eş tanısı bulunan vakaların bulunmayanlara oranı %59,6'dır. En sık eş tanılar; DEHB %21,3, Mental Retardasyon (MR) %14,9 ve Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) %10,6 olarak tespit edilmiştir. Bu tanıların dışında Davranım Bozukluğu (%6,3), Psikotik Bozukluklar (%6,3), Anksiyete Bozuklukları (%4,2), Travma Sonrası Stres Bozukluğu (%4,2) bu vaka grubunda saptanmış olan eş tanılardır.

Tablo 1: Bipolar Bozukluk Tanısı Konulan Ergenlerde Eşlik Eden Tanılar



(DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, MR: Mental Retardasyon, OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk, DB: Davranım Bozukluğu, PB: Psikotik Bozukluklar, AB: Anksiyete Bozuklukları, TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu)

Belirtilen eş tanıları bazı olgularda birden fazla bulunmaktadır. Her biri bir olguda olmak üzere bipolar bozukluk olgularından 6'sında DEHB+TSSB, OKB+DB, DEHB+DB, OKB+DEHB, DEHB+MR, MR+PTSB+OKB şeklinde birden fazla eş tanı bulunduğunu görülmektedir.

Olguların hepsi psikotrop ilaç kullanmakta olup %87,2'si duygudurum düzenleyici, %93,6'sı antipsikotik, %19,1'i antidepresan kullanmaktadır. Kliniğimizde bu tanı grubunda en sık kullanılan ilaçlar; duygudurum düzenleyici olarak lityum (%38,2, n: 18), valproik asit (%29,7, n:14) ve lamotrijin (%23,4, n:11), antipsikotik olarak olanzapin (%27,6, n:13), risperidon (%27,6, n:13) ve aripirazol (%21,2, n:10), antidepresan olarak ise sertralin (%4,2, n:2), fluoksetin (%4,2, n:2) venlafaksin (%4,2, n:2) ve atomoksetin (%4,2, n:2) olarak saptanmıştır. Olguların %19,2'si (n: 9) 1, %44,7'si (n: 21) 2, %27,7'si (n: 13) 3, %6,4'ü (n:3) 4 ve %2,1'i (n: 1) 5 adet ilaç kullanmaktadır. Vakaların %21,3'ünde DEHB eş tanı olarak bulunmaktadır, psikostimülan ilaç kullanımı ise %6,4 oranındadır. Psikostimülan ve atomoksetin kullanan olguların hepsinde DEHB eş tanısı bulunmaktadır.

Eş tanısı olan ve olmayan olgular arasında, intihar girişimi ve/veya kendini yaralama girişimi olup olmaması açısından ki-kare testi ile anlamlı fark saptanamamıştır. ($p>0,05$, $\chi^2=0,184$) Çalışmamızda 3 veya daha fazla psikotrop ilaç kullanımı "çoklu ilaç kullanımı" olarak değerlendirilmiştir, çoklu ilaç kullanımı olan olguların tüm olgulara oranı %36,2 olarak saptanmıştır. Eş tanısı mevcut olan olgularda diğer olgulardan anlamlı olarak daha yüksek oranda çoklu ilaç kullanımı olduğu görülmektedir. ($\chi^2=5,738$, $p=0,017$)

TARTIŞMA

Bipolar bozukluk tanısı konmuş gençlerde geçmiş çalışmalarda DEHB, anksiyete bozuklukları ve yıkıcı davranış bozuklukları en sık eş tanıları olarak saptanmıştır (Evans-Lacko, Zeber, Gonzalez, & Olvera, 2009; Frías ve ark., 2015). Araştırmamızda olguların %59,6'sında en az 1 eş tanı bulunmaktadır. Bipolar bozukluk olgularında en sık görülen eş tanı bu konuda yapılan diğer araştırmalara benzer şekilde DEHB (%21,3) olarak tespit edilmiştir. Diğer eş tanılarından en sık görülenler MR (%14,9) ve OKB (%10,6) olarak tespit edilmiştir. Anksiyete bozuklukları geçmiş araştırmalarda gençlerde BB ile birlikte görülen en sık eş tanılarından biri olarak gösterilmekte iken çalışmamızın örnekleminde bipolar bozukluk tanısı konulan ergenlerin %4,2'sinde tespit edilmiştir. Geçmiş çalışmalardan farklı olarak saptanan bu durum ülkemizde ergen olguların ve ailelerinin, kişide eşlik eden daha ayırt edici ve şiddetli semptomatolojileri olan bozuklukların varlığında (MR, OKB), daha fazla tıbbi yardım arayışı olmasından böylece varolan bipolar bozukluğa daha kolay tanı konmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda eş tanıların yanında ergen bipolar bozukluk vakalarına kliniğimizdeki yaklaşım ve tedavi stratejileri araştırılmış, duygudurum düzenleyici, antipsikotik ve antidepresan kullanımlarının sırasıyla %87,2, %93,6 ve %19,1 oranlarında olduğu tespit edilmiştir. Ergen bipolar olgularda erişkinlerde olduğu gibi tedaviye monoterapi olarak başlanması, yanıt alınmazsa kademeli olarak kombinasyon tedavilerine geçiş önerilmektedir (Kowatch ve ark., 2005). Çalışmamızda 3 veya daha fazla psikotrop ilaç kullanımı %36 olarak bulunmuştur. Yakın zamanda ABD'de 10123 ergen bireyin değerlendirildiği bir çalışmada ergenlerde bipolar bozukluk nedeniyle tedavi alan bireylerin genellikle şiddetli semptomları, davranım sorunları ve eş tanıları olduğu saptanmıştır (Khazanov, Cui, Merikangas, & Angst, 2014). Kliniğimizde de çoklu ilaç kullanım oranının yüksekliği ergenlerde tanının zorluğu, ilaç tedavisi alan ergen olguların genellikle şiddetli belirtileri ve eşlik eden hastalıkları ve davranım sorunları olan kişiler olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yapılan analizlerde de bu görüşü destekleyecek şekilde eş tanıları varlığında çoklu ilaç kullanımı eş tanıların bulunmadığı olguları göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bipolar bozuklukta remisyon dönemlerinde eş tanıların tedavisi önerilmektedir. DEHB'de psikostimülanların kullanımının BB semptomlarını şiddetlendirebileceğine dair görüşlere karşın son dönemde yapılan çalışmalar bu ilaçların remisyon döneminde güvenle kullanılabileceğini göstermektedir (Carlson ve ark., 2000; Galanter ve ark., 2003; Scheffer ve ark., 2005). Örnekleminizde DEHB eş tanısı bulunan olguların %18'i manik/depresif atak halindedir, remisyonda olan olguların %55,5'inin ise remisyon halinde DEHB'ye yönelik bir ilaç kullandığı görülmektedir.

Ergenlerde bipolar bozukluğu olan bireyler tüm ergen popülasyon ile karşılaştırıldığında bu grupta 8,8 kat daha fazla intihar girişimi görülmektedir (Nock ve ark., 2013). Yüksek eş tanı oranları bu durum üzerinde etkili olabilir. Fakat çalışmamızda eş tanı varlığı ile intihar girişimi ve/veya kendini yaralama arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. İntihar ve kendini yaralama gibi bipolar bozukluğun daha nadir görülen sonuçlarının çalışmamızda tespit edilememesi, örneklemleri oluşturan vaka sayısının düşüklüğünden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmaya 47 olgu alınmıştır, örneklemden kişi sayısının azlığı analizlerin bazılarında anlamlı bir ilişki bulunamamasına sebep olmuş olabilir. Bunun yanında çalışma dosya kayıtlarından retrospektif inceleme ile yapılmıştır, dosya kayıtlarındaki olası hatalar kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Bunun yanında çalışmada belirtilen tanılar konmasında (mental retardasyon değerlendirmesi dışında) ölçekler veya yapılandırılmış görüşmeler gibi standardize tanı araçları kullanılmamıştır, tanılar standart psikiyatrik değerlendirmeler sırasında klinisyenler tarafından saptanan psikiyatrik bozuklukları göstermektedir.

Belirtilen kısıtlılıklarına rağmen çalışmamız orta ve geç ergenlik döneminde bipolar bozuklukta yüksek eş tanı oranlarına, önerilen ve uygulanan tedavi stratejilerine değinmesi açısından önemlidir. Özellikle ülkemizde ilerleyen dönemde ergenlerde bu bozukluğun tanısına ve sonuçlarına dikkat çekecek, geniş örneklemleri epidemiyolojik çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Birmaher, B. (2013). Bipolar disorder in children and adolescents. *Child and Adolescent Mental Health, 18*(3), 140–148.
- Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B., Strober, M., Gill, M. K., Hunt, J., ... Kim, E. (2009). Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *American Journal of Psychiatry, 166*(7), 795–804.
- Carlson, G. A., Loney, J., Salisbury, H., Kramer, J. R., & Arthur, C. (2000). Stimulant treatment in young boys with symptoms suggesting childhood mania: a report from a longitudinal study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 10*(3), 175–184.
- Delbello, M. P., Schwiers, M. L., Rosenberg, H. L., & Strakowski, S. M. (2002). A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 41*(10), 1216–1223.
- Diler, R. S., Uguz, S., Seydaoglu, G., Erol, N., & Avci, A. (2007). Differentiating bipolar disorder in Turkish prepubertal children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Bipolar Disord, 9*(3), 243–251.
- Duffy, A. (2009). The early course of bipolar disorder in youth at familial risk. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 18*(3), 200.
- Evans-Lacko, S. E., Zeber, J. E., Gonzalez, J. M., & Olvera, R. L. (2009). Medical comorbidity among youth diagnosed with bipolar disorder in the United States. *Journal of Clinical Psychiatry, 70*(10), 1461–1466.
- Frías, Á., Palma, C., & Farriols, N. (2015). Comorbidity in pediatric bipolar disorder: prevalence, clinical impact, etiology and treatment. *Journal of Affective Disorders, 174*, 378–389.
- Galanter, C. A., Carlson, G. A., Jensen, P. S., Greenhill, L. L., Davies, M., Li, W., ... March, J. S. (2003). Response to methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder and manic symptoms in the multimodal treatment study of children with attention deficit hyperactivity disorder titration trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 13*(2), 123–136.
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *The Lancet, 387*(10027), 1561–1572.

- Kafantaris, V., Coletti, D. J., Dicker, R., Padula, G., & Kane, J. M. (2001). Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(12), 1448–1456.
- Khazanov, G. K., Cui, L., Merikangas, K. R., & Angst, J. (2014). Treatment Patterns of Youth with Bipolar Disorder: Results from the National Comorbidity Survey—Adolescent Supplement (NCS-A). *Journal of Abnormal Child Psychology*, 43(2), 391–400.
- Kowatch, R. A., Fristad, M., Birmaher, B., Wagner, K. D., Findling, R. L., & Hellander, M. (2005). Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44(3), 213–235.
- Kowatch, R. A., Sethuraman, G., Hume, J. H., Kromelis, M., & Weinberg, W. A. (2003). Combination Pharmacotherapy in Children and Adolescents with Bipolar Disorder. *Society of Biological Psychiatry*, 53(3), 978–984.
- Krieger, F. V., & Stringaris, A. (2013). Bipolar disorder and disruptive mood dysregulation in children and adolescents: Assessment, diagnosis and treatment. *Evidence-Based Mental Health*, 16(4), 93–94.
- Lus, G., & Mukaddes, N. M. (2009). Co-morbidity of bipolar disorder in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in an outpatient Turkish sample. *World Journal of Biological Psychiatry*, 10(4 PART 2), 488–494.
- Martin, A., Volkmar, F. R., & Lewis, M. (2007). *Lewis's child and adolescent psychiatry: a comprehensive textbook*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Masi, G., Perugi, G., Toni, C., Millepiedi, S., Mucci, M., Bertini, N., & Pfanner, C. (2006). Attention-deficit hyperactivity disorder - Bipolar comorbidity in children and adolescents. *Bipolar Disorders*, 8(4), 373–381.
- Masi, G., Toni, C., Perugi, G., Mucci, M., Millepiedi, S., & Akiskal, H. S. (2001). Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Bipolar Disorder: A Neglected Comorbidity. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 46(9), 797–802.
- Masi, G., Toni, C., Perugi, G., Traverso, M. C., Millepiedi, S., Mucci, M., & Akiskal, H. S. (2003). Externalizing Disorders in Consecutively Referred Children and Adolescents With Bipolar Disorder, 44(3), 184–189.
- McClellan, J., Kowatch, R., & Findling, R. L. (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(1), 107–125.
- Nock, M. K., Green, J. G., Hwang, I., McLaughlin, K. A., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Kessler, R. C. (2013). Prevalence, correlates, and treatment of lifetime suicidal behavior among adolescents: Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *JAMA Psychiatry*, 70(3), 300–310.
- Scheffer, R. E., Kowatch, R. A., Carmody, T., & Rush, A. J. (2005). Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *American Journal of Psychiatry*, 162(1), 58–64.
- Tillman, R., Geller, B., Bolhofner, K., Craney, J. L., Williams, M., & Zimmerman, B. (2003). Ages of onset and rates of syndromal and subsyndromal comorbid DSM-IV diagnoses in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42(12), 1486–1493.