

소아청소년 양극성 장애의 임상 경과

강 나 리 · 곽 영 숙

제주대학병원 정신건강의학과

Clinical Course of Bipolar Disorder in Children and Adolescents

Na-Ri Kang, M.D. and Young-Sook Kwack, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, Jeju National University Hospital, Jeju, Korea

Objectives : The early onset of mood symptoms in bipolar disorder has been associated with poor outcomes in many studies. However, aspects of the clinical course of bipolar disorder in children and adolescents are controversial. The goal of this article is to review the clinical characteristics and longitudinal course of children and adolescents with bipolar disorders.

Methods : Searches were conducted in MedLine, PsycINFO, KISS, and RISS using the terms phenomenology, clinical course, outcome, BPD, pediatric, children and adolescents. Twenty-one reports were selected : either original articles reporting symptoms and clinical characteristics of subjects (ages 5–18 years), or published articles in reviewed journals about bipolar disorder in children and adolescents.

Results : Approximately 70% of subjects with bipolar disorder recovered from their index episode, and 50% had at least 1 syndromal recurrence, particularly depressive episodes. For 60% of the follow-up time, subjects had syndromal or subsyndromal symptoms with numerous changes in symptoms and shifts of polarity. Approximately 20% of BP-II subjects converted BP-I.

Conclusion : Bipolar disorders in children and adolescents are characterized by episodic illness with subsyndromal and syndromal episodes with mainly depressive and mixed symptoms and rapid mood changes. Extensive follow-up time is needed to evaluate the continuity of bipolar disorder symptoms from childhood to adulthood.

KEY WORDS : Pediatric Bipolar Disorder · Clinical Course · Outcome.

서 론

소아청소년 양극성 장애는 급격한 기분 변화(rapid mood changes)를 특징으로 하여 DSM-IV에 의한 양극성 장애 진단기준의 증상 발현 기간을 만족시키지 못하는 경우가 많아 진단에 어려움이 있다. 특히 소아청소년 시기의 정상 발달 과정이 증상 발현에 영향을 미치는 점과 소아청소년의 경우 감정을 언어로 표현하는 데 있어 미숙할 수 있다는 점, 또 소아청소년 시기의 다른 정신과 질환의 유병률이 높다는 점 등은 소아청소년 양극성 장애의 진단을 어렵게 한다.

그러나 소아청소년 양극성 장애는 소아청소년의 심리사회

적인 발달에 중요한 영향을 미치며, 자살, 약물남용 등의 문제를 증가시킬 뿐만 아니라 저조한 학업 수행, 대인 관계의 어려움, 법적인 문제 등을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 부정적인 영향과 성인 양극성 장애 환자의 60%가 20대 이전에 기분 증상이 시작되었다는 점에도 불구하고¹⁻³⁾ 소아청소년 양극성 장애의 경과에 대한 연구는 많지 않은 편이다. 우리나라에서 이루어진 소아청소년 양극성 장애에 관한 임상 연구들을 보자면, 입원환자의 임상 특성을 후향적으로 살펴본 연구이거나⁴⁻⁶⁾ 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)와 공존하는 경우 임상적 특성에 관한 연구 등⁷⁾이 있으나 소아청소년 양극성 장애 환자를 대상으로 한 전향적 임상 연구는 극히 적은 편이다. 종설 또한 소아청소년 양극성 장애의 임상 특성에 초점이 맞추어져 있다.⁸⁾ 따라서 소아청소년 양극성 장애의 자연 경과와 발병 그리고 재발에 영향을 미치는 요인에 대한 연구가 요구되고 있으며 이러한 연구들은 소아청소년 양극성 장애의 급성기 치료와 유지치료의 반응을 호전시키고 발병을 예

접수완료 : 2011년 11월 4일 / 심사완료 : 2012년 1월 27일

Address for correspondence: Young-Sook Kwack, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Jeju National University Hospital, 102 Jejudaehak-ro, Jeju 690-756, Korea

Tel : +82,64-717-1525, Fax : +82,64-717-1849

E-mail : yskcpy@jejunu.ac.kr

방하는 데에 도움이 될 것이다. 그러기 위해서 먼저 현재까지 이루어진 관련 연구들을 찾아보고 향후 연구에 대한 방향을 찾는 것이 필요하다.

본 연구에서는 소아청소년 양극성 장애의 유병률과 임상 특성, 진단기준에 대해 살펴보고 특히 소아청소년 양극성 장애의 경과에 대한 연구들과 그 경과에 미치는 요인에 대한 연구들을 중점적으로 살펴보고자 하였다.

방 법

Medline와 PsycINFO의 국제 학술 엔진을 통해 “phenomenology, clinical course, outcome, bipolar disorder, pediatric, children and adolescents”와 같은 주제어 검색과 한국학술정보(KISS)와 한국교육학술정보원(RISS)의 검색엔진을 통하여 “증상, 임상 경과, 양극성 장애, 소아청소년”의 주제어를 검색한 결과 대상이 5-18세이며, 증상과 임상 양상의 결과 보고가 체계적이며 숙련된 임상가가 면담하여 진단한 임상 연구거나 소아청소년 양극성 장애에 관한 종설을 포함한 21개의 논문이 검색되었고 각각의 논문에서 제시한 참고 문헌 또한 참고하였다.

1. 유병률

양극성 장애의 평생 유병률은 1형의 경우 1.0%, 2형은 1.1%, 역치하의 양극성 장애는 2.4%로 보고되었으며, 소아청소년 양극성 장애의 유병률에 관한 연구는 많지 않으나 지역 사회 내 청소년 양극성 장애의 유병률은 1%로 알려져 있고,⁹⁾ 역치하 증상을 포함할 경우 5.7%까지 증가되는 것으로 보고되었다.¹⁰⁾ 최근 발표된 12개의 소아 양극성 장애의 역학 조사에 대한 meta analysis 연구에 따르면¹¹⁾ 지역사회 표본에서 소아청소년 양극성 장애의 유병률은 1.8%로 보고되었다.

2. 진 단

DSM-IV의 조증 삽화 또는 경조증 삽화 진단기준을 보면, 일부 정상 소아에서도 특히 특정 상황이나 환경에서는 보이는 행동이 일정 범위 내에서 증상으로 판단 될 수도 있다. 그러므로 증상을 평가할 때 소아청소년의 발달 수준에서 정상 시의 기분, 행동과는 명확히 다른, 비정상적인 양상인지를 평가하는 것이 가장 중요하다. 조증과 경조증의 명확한 구분이 어려울 수 있지만 이러한 삽화의 진단 또한 발달 수준 내에서 고려되어야 한다. 증상 발현 기간의 차이 외에도, 조증 삽화는 현재 환자의 연령, 지적 수준을 고려하여 기대할 수 있는 기능의 현저한 장애를 필요로 하는 반면, 경조증 삽화는 기분과 기능의 장애가 평소에 비하여 다른 사람에 의해서도 두

렷하게 저하되어 있기는 하지만 심한 장애를 필요로 하지는 않는다. 또한 환자의 병식이 부족할 수 있어, 주변의 중요한 사람들을 통해 증상과 기능의 변화를 정확히 판단하는 접근이 필요하다.

3. 임상 특성

1) 기본 증상(Mood symptomatology)

소아청소년 양극성 장애의 임상 양상을 분석한 메타 분석 연구에 따르면,¹²⁾ 과민한 기분(irritable mood)(81%)과 고양된 기분(euphoria/elated mood)(70%)의 빈도는 유의한 차이가 없었지만, 각각의 연구에서는 과민성과 고양된 기분의 비율의 차이가 다양하게 보고되었다. 고양된 기분의 경우 14%에서 89%까지 보고되었으며, 과대사교(grandiosity)는 평균 78%로 나타났다. 빠른 사고, 수면 욕구 감소, 판단력 저하도 조증 환자의 70%에서 나타났다. 성적인 활동의 증가는 다른 조증 증상에 비해 빈도가 낮았다. 이러한 패턴은 소아청소년의 양극성 스펙트럼 장애에 관한 최근의 대규모 연구결과²⁾와 유럽의 조기 발병 양극성 장애의 현상학적 연구의 결과¹³⁾와 상응하는 결과이다.

그러나 소아청소년의 양극성 장애에서 보이는 우울삽화의 임상양상에 관한 연구는 적은 편으로, 우울감이 가장 흔한 증상으로 보고된다. 소아청소년 양극성 장애 환자는 우울삽화와 조증 삽화의 증상이 혼재된 상태를 보이거나 조증과 우울증이 빠른 순환을 보이는 경우가 흔하며,¹⁴⁾ 우리나라 연구에서도 사춘기 이전 양극성 장애가 비특이적인 혼재성 삽화를 보이고 만성적인 경과를 보이며 DSM-IV의 진단기준을 충족시키지 않았다고 보고하였다.^{4,5)} 일부 연구에서는 수년 이상 지속되는 혼재삽화 또는 하루 중에도 여러 번에 걸친 조증과 우울증사이의 빠른 순환이 있음을 보고하기도 하였다.¹⁵⁾ 그러나 혼재 삽화를 삽화의 실제 전환(actual switch in episode polarity)이나 기분의 불안정성(mood lability) 또는 조증 삽화의 일시적인 불쾌감과 구별할 수 있는 명확한 경계가 없다는 점이 환자의 증상에 대한 판단을 어렵게 할 수 있다. 또한 소아청소년 양극성 장애 환자는 하루에 4-8번의 기분 전환을 특징으로 하는 심한 기분 조절부전(severe mood dysregulation)을 보이지만,¹⁶⁾ 이러한 양상이 진단기준을 충족시키는 조증 삽화와 우울삽화의 전환인지 아니면 조증 상태 내에서 보이는 기분의 불안정성을 반영하는 것인지도 명료하지 못한 경우가 있다. 그러나 이전 연구들에서는 소아청소년 양극성 장애 환자의 대부분에서 조증 증상 내에서 우울삽화의 증상이 간헐적으로 나타나는 것으로 보고되고 있다.¹⁷⁾

소아청소년 양극성 장애 환자들은 주요우울삽화 기준을

만족시키는 명확한 우울증을 보이기도 한다. 최근 연구²⁾에서는 50%가 넘는 환자에서 주요우울삽화의 병력을 보인다고 보고되었고 임상 특징에 관한 우리나라 연구에서 입원환자를 대상으로 주요 우울삽화와 양극성 장애의 우울삽화의 임상 특성을 비교했을 때 조울증 우울삽화에서 입원 횟수가 많으며, 공격적인 증상이 많다고 보고하였다.⁷⁾

주요우울삽화는 조증삽화 발병 이전에 선행될 수 있어, 일부 환자들은 초기 임상양상에서 양극성 우울증보다 단극성 우울증으로 진단될 수도 있다. 정신증 증상은 소아청소년 양극성 장애에서 흔하게 나타난다. Kowatch의 메타 분석¹²⁾에서, 환청, 망상이 42%의 환자에서 보였다. 그러나 성인 조증 환자와 비교하였을 때 청소년 조증 환자에서는 사고장애와 망상은 낮은 비율을 보이므로 연령에 따른 특이적 발병 양상에 관심을 둘 필요가 있다.³⁾

2) 역치하 임상양상(Subthreshold presentation)

최근 연구에서는²⁾ 소아청소년에서 임상적으로 유의한 역치하 조증 증상의 병력을 보고하였다. 특히 달리 분류되지 않는 양극성 장애(BP-NOS)의 경우 조증 증상의 수와 삽화의 기간에서 DSM-IV 기준을 충족시키지는 않지만, 이러한 환자들도 유의한 장애를 보이며, I형 양극성 장애와 비교하였을 때, 발병 나이, 유병 기간, 동반질환율, 자살사고, 주요 우울삽화, 가족력, 가장 심각한 기분 삽화에서 보이는 조증 증상의 종류에서 유의미한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 또한 유의미한 비율(36%)의 환자가 4년 동안의 추적 관찰 기간동안 II형과 I형으로 진단이 바뀌었다고 보고하였다.

미국 소아청소년 정신의학회(American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, AACAP)의 임상 가이드에서¹⁴⁾ 달리 분류되지 않는 양극성 장애에 대하여 과민성, 감정의 반응성(emotional reactivity)은 다양한 행동, 정동, 발달 장애에서도 보일 수 있는 비특이적 증상으로써 조증의 진단에 특이적이지 않다고 언급하였으며 달리 분류되지 않는 양극성 장애의 진단 기준으로 a) 환자가 조증 증상의 기간이 충분하지 않은 경우(예 : 4일 미만) 또는 b) “만성적 조증 유사 증상”을 보이는 경우를 제한하였다.

경 과

1. 관해와 재발, 만성 경과

현재 소아청소년의 전향적 연구들은 방법론적 차이는 있지만, 소아청소년 양극성 장애 환자의 70-100%가 첫 삽화에서 관해를 보일 수 있다고 보고하고 있다.^{1,3,16,17)} 특히 Birmaher 등¹⁷⁾은 68%의 환자가 발병 후 평균 78주 후에 관해되었으며, 관해

비율은 I형, II형, 달리 분류되지 않는 양극성 장애의 아형 사이에 유의한 차이는 없지만, 달리 분류되지 않는 양극성 장애의 환자가 I형과 II형보다 유의하게 긴 유병 기간을 보이는 것으로 보고하였고, 56%의 환자에서 첫 삽화의 회복 후 평균 61주 이내에 1회 이상의 재발을 경험하며 II형이 달리 분류되지 않는 양극성 장애 환자보다 재발율이 높다고 보고하였다. 즉 I형과 II형은 달리 분류되지 않는 양극성 장애보다 첫 삽화에서 회복 후 더 많은 재발을 겪고, 반면에 달리 분류되지 않는 양극성 장애 환자는 더 긴 유병 기간을 갖지만, 첫 삽화에서 관해에 이른 경우 I형과 II형보다 재발까지의 관해 유지 기간이 길다. 최근 소아청소년 양극성 스펙트럼 장애에 대한 4년간의 전향적 추적 관찰 연구에서도¹⁸⁾ 413명의 환자에서 첫 삽화 후 평균 2.5년 후 81.5%의 환자가 관해에 도달하지만, 1.5년 후 62.5%의 환자가 특히 우울삽화로 증후군성 재발(syndromal recurrence)을 경험한다고 보고하였다.

또한 양극성 장애는 관해와 재발을 보이는 경과 외에도 지속적인 삽화성 또는 역치하 증상의 기록을 보이는 만성 경과를 보이기도 한다. Delbello 등¹⁹⁾의 연구에 따르면 퇴원 후 1년간의 추적 관찰 결과 38%에서 삽화성 증상을 보이며 46%에서 역치하 증상을 보인다고 보고하였다. 최근 양극성 장애 I형, II형, 달리 분류되지 않는 양극성 장애를 포함한 양극성 스펙트럼 장애 환자를 대상으로 한 4년의 추적 관찰 연구에서¹⁸⁾ 약 60%의 환자에서 삽화성, 역치하의 양극성 장애 증상을 경험하였으며 특히 우울삽화와 혼재형 증상이 많았고, 빠른 기분극성(polarity)의 변화를 보였으며, 총 추적 관찰 기간의 75% 이상 증후군성 혹은 역치하 증상을 겪는 경우가 40% 이상이었으며 만성적인 증상으로 혼재성 증상(46%), 우울증(33.8%), 조증 또는 경조증(21%)을 겪는 것으로 보고되었다. 이러한 기분의 빠른 기록과 만성적인 경과를 보이는 성인 양극성 장애에 비해 더 특징적으로 청소년 양극성 장애의 진단과 치료를 어렵게 하는 부분이기도 하다.

2. 발달의 차이(Developmental difference in course)

성인과 소아청소년 양극성 장애의 경과는 발달학적 차이를 고려해야 한다. 소아청소년 양극성 장애는 성인 양극성 장애보다 유의하게 많은 시간동안 증상을 겪고 있으며, 혼재되거나 순환의 경과를 거치며, 증후군화 삽화를 겪는다. 게다가 I형 소아청소년 환자의 경우 성인 환자보다 더 많은 극성의 전환(polarity switches)을 겪는다. 따라서 연령대를 거치면서, 양극성 장애는 경미한 우울증에서 심한 우울증, 조증 또는 경조증까지 광범위한 기분 증상의 스펙트럼을 보이는 가변적 경과를 따른다.¹⁷⁾

조기 발병 양극성 장애는 특히 심각한 양상을 보일 수 있다.

양극성 장애는 소아청소년의 발달 궤도를 방해하며, 소아청소년의 중요한 발달지표를 성취하는 능력을 제한하여 성인기의 기능에까지 영향을 미친다. 소아청소년기에 발병한 성인 양극성 장애 환자들은 우울삽화, 조증 삽화의 비율이 높고, 다른 정신과 질환과 공존율이 높으며, 정상 기분 상태를 유지하는 기간이 성인기 발병 양극성 장애 환자에 비하여 짧다.²⁰⁾ 소아청소년 양극성 장애는 또한 우울증과 조증이 혼재되는 경우와 정신병의 비율이 높으며 증후군화 기분 증상을 오랜기간 동안 겪는 등 성인 양극성 장애의 불량한 예후와 관련있는 표현형을 보인다. 특히 최근 연구에서^{20,21)} 성인 양극성 장애의 1/3-1/2에서 기분 증상의 발병이 소아청소년 시기라고 보고하였다. 따라서 이러한 질환의 중증도를 고려할 때, 소아청소년기의 양극성 장애를 인지하고 치료하는 것은 매우 중요하다.

3. 아형의 변화

Birmaher 등¹⁷⁾의 연구에 따르면 약 20%의 환자가 II형에서 I형으로 진단이 바뀌었고, 25%의 달리 분류되지 않는 양극성 장애 환자에서 2년간의 추적 관찰 기간 동안 I형 또는 II형으로 전환되었다. 아형의 변화와 관련된 요인으로 여성, 긴 유병기간이 있었으며, 이러한 II형에서 I형으로의 변화 비율은 성인 연구에서 보다 높은 수치이다. 이러한 결과는 양극성 장애 II형의 진단적 안정성이 소아청소년 집단에서는 아직 불안정하다는 점을 시사한다. 그러나 아직 분류되지 않는 양극성 장애를 지닌 소아청소년 환자가 성인기의 양극성 장애로 지속되는 비율에 관한 연구나 어떠한 역치하 임상양상이 I형이나 II형으로 변화되는지, 또는 양극성 장애가 아닌 경우를 예측하는 지에 대한 연구는 아직 부족하다.

4. 관해와 재발에 관여하는 요인

Delbello 등¹⁹⁾은 ADHD, 불안장애가 같이 있는 경우, 낮은 사회경제적 상태, 약물치료의 순응도가 낮은 경우 등이 회복을 늦추는 것과 관련이 있다고 보고하였으며 음주, 정신치료의 부재, 항우울제의 사용이 빠르게 재발하는 것과 관련이 있다고 보고하였다. 이러한 요인 외에도 다른 연구에서는 조기 발병, 긴 유병 기간, 혼재 또는 급속 순환형 삽화, 정신증, 역치하 증상들, 부정적 생활사건에 대한 노출, 가족 병리와 같은 요인들이 경과가 좋지 않은 것과 관련이 있다고 보고하였다.^{1,3,17)} Geller 등¹⁶⁾은 모성적 따뜻함(maternal warmth)의 평가에서 낮은 점수가 나쁜 성과(outcome)와 관련이 있으며, 조증에서 회복된 이후의 빠른 재발을 예측할 수 있다고 보고하였다. 또 다른 연구에서는¹⁸⁾ 빠른 기분의 극성 변화를 예측하는 인자로 낮은 사회 경제적 상태, 소아기 발병상태, 공존 질환이 있는 경우 등을 보고하였다.

1) 치 료

양극성 장애를 진단받고 치료가 시작되기까지 평균 10년이 소요되며³⁾ 한 해가 지나갈수록 소아청소년 양극성 장애의 관해율은 10%씩 떨어진다는 보고되고 있으며¹⁷⁾ 따라서 지속적인 증상을 호전시키고 심각한 심리사회적 공존질환을 낮추기 위해서는 소아청소년 양극성 장애의 빠른 진단과 치료가 중요하다는 점을 강조 하고 있다.

그러나 대부분의 환자가 약물치료를 유지하기 어려우며 많은 재발을 겪고 있다.^{1,3)} 많은 소아청소년 양극성 장애 환자는 치료를 지속하는데 부정적인 영향을 끼치는 다약제 치료를 필요로 하는 경우가 많으며,^{1-3,17,22)} 일부에서는 부작용, 치료 중간에 나타나는 우울증 또는 조증, 비용 문제, 또는 역설적으로 일시적으로 잘 지내는 것으로 보여 치료를 중단하기도 한다. 따라서 치료를 유지하기 위해서는 적절한 교육, 잦은 추적관찰, 환아, 가족과의 의사소통을 필요로 한다. 또한 같이 공존되어 있는 질환의 치료 또한 치료의 순응도를 높인다. 또한 일부 연구에서는 약물치료 외에도 정신치료는 증상이 없는 기간이 길어지는 것과 관련이 있다고 보고하였으며,²³⁾ 가족 치료에서도 유사한 결과가 보고되었다.²⁴⁾ 즉 병의 경과와 동반 질환 외에도 가족 병리, 외상성 사건 등 병발된 요인에 대한 포괄적인 치료 계획이 필요하며 치료 결과에 대해 단순히 삽화의 관해뿐만 아니라 인지적 발달과 사회성과 대처 기술등에 대한 접근이 필요하다.

결 론

연구팀에 따라 다양한 결과를 보고하였지만, 최근 발표된 소아청소년 양극성 장애의 경과와 현상학에 관한 연구에서 몇 가지 일관된 결과들을 보고하고 있다.²⁵⁾ 1) 높은 고양된 기분(elevated, or elated mood)의 비율 ; 2) 현저한 과민성 ; 3) 지속적인 역치하 증상을 특징으로 하는 기분 삽화를 의미 있는 기간 동안 경험함 ; 4) 조증 또는 경조증 증상 사이에 우울 증상이 동반됨 ; 5) 특히 ADHD를 비롯한 정신과 질환의 높은 공존율 ; 6) 청소년 양극성 장애 환자의 높은 약물 남용 비율 ; 7) 정신증, 자살 시도의 높은 비율과 의미 있는 기능 저하 등이 보고되고 있다. 본 논문에서 살펴본 다른 연구들에서도 방법, 규모는 다르지만 I형과 II형은 달리 분류되지 않는 양극성 장애보다 첫 삽화에서 회복 후 더 많은 재발을 겪는 반면, 달리 분류되지 않는 양극성 장애 환자는 더 긴 유병 기간을 갖는다는 사실을 알 수 있었다. 그러나 달리 분류되지 않는 양극성 장애 환자가 첫 삽화에서 관해에 이른 경우 I형과 II형보다 재발까지의 관해 유지 기간이 길다는 특징을 보이고 있어 아형에 따라 임상 경과가 다른 점을 확인할 수 있었

며, 많은 시간을 역치하의 증상을 보이고 있는 점도 확인할 수 있었다. 또한 연령대를 거치면서, 경미한 우울증에서 심한 우울증, 조증 또는 경조증까지 광범위한 기분 증상의 스펙트럼을 보이는 가변적 경과를 따르는 것을 알 수 있었으며, 조기 발병, 긴 유병 기간, 혼재 또는 급속 순환형 삽화, 정신증, 역치하 증상들, 부정적 생활사건에 노출된 경우, 가족 병리와 같은 요인들이 경과에 부정적인 영향을 미치는 것을 알 수 있었다. 이러한 임상 경과가 시사하는 점은 진행되는 증후군성 증상 혹은 역치하 증상을 경감시키고 양극성 장애에 주로 동반되는 심각한 심리사회적 장애를 예방하기 위해서 조기 진단과 치료가 필요하다는 점이다. 추후 아형에 따른 임상 경과에 대한 오랜 기간의 추적 관찰을 목표로 하는 연구와 아형과 경과에 따른 치료 방향에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 소아 · 청소년 · 양극성 장애 · 임상경과.

References

- 1) **Birmaher B, Axelson D, Pavuluri MN.** Pediatric Bipolar Disorder. In: Martin A, Volkmar FR, editors. *Lewis' Child and Adolescent Psychiatric: A Comprehensive Textbook*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins;2007.
- 2) **Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, et al.** Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1139-1148.
- 3) **Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW.** Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:846-871.
- 4) **Song M, Kim SJ, Kim S, Joung YS.** Clinical characteristics of bipolar disorder patients with prepubertal onset: a pilot study. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2009;48:168-173.
- 5) **Kim SK, Kwack YS.** A clinical study of adolescent bipolar disorder. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1990;29:394-405.
- 6) **Lim MH, Cho SC, Paik KC, Lee KK, Kim HW, Hong KE.** Clinical characteristics of child and adolescent psychiatric inpatients with mood disorder. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;11:209-220.
- 7) **Chungh DS, Ha K, Jung HY, Koo HJ, Hwang JW, Kim BN, et al.** The differences between ADHD with bipolar disorder patients and ADHD patients without bipolar disorder. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2006;45:588-597.
- 8) **Seo WS.** Clinical manifestation and psychopharmacotherapy of pediatric bipolar disorder. *Yeungnam Univ J Med* 2007;24:252-261.
- 9) **Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR.** Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:454-463.
- 10) **Orvaschel, Puig-Antich.** Schedule for affective disorder and schizophrenia for school-aged children, Epidemiologic, 4th version. Ft. Lauderdale: Nova University press;1987.
- 11) **Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA.** Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1250-1256.
- 12) **Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL.** Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord* 2005;7:483-496.
- 13) **Soutullo CA, Chang KD, Díez-Suárez A, Figueroa-Quintana A, Escamilla-Canales I, Rapado-Castro M, et al.** Bipolar disorder in children and adolescents: international perspective on epidemiology and phenomenology. *Bipolar Disord* 2005;7:497-506.
- 14) **McClellan J, Kowatch R, Findling RL; Work Group on Quality Issues.** Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:107-125.
- 15) **Biederman J, Faraone SV, Wozniak J, Mick E, Kwon A, Aleardi M.** Further evidence of unique developmental phenotypic correlates of pediatric bipolar disorder: findings from a large sample of clinically referred preadolescent children assessed over the last 7 years. *J Affect Disord* 2004;82 Suppl 1:S45-S58.
- 16) **Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K.** Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:459-467.
- 17) **Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, et al.** Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:175-183.
- 18) **Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, et al.** Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry* 2009;166:795-804.
- 19) **DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE, Strakowski SM.** Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 2007;164:582-590.
- 20) **Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al.** Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004;55:875-881.
- 21) **Chengappa KN, Kupfer DJ, Frank E, Houck PR, Grochocinski VJ, Cluss PA, et al.** Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in a bipolar disorder case registry. *Am J Psychiatry* 2003;160:1636-1642.
- 22) **Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M; Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder.** Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:213-235.
- 23) **Nandagopal JJ, DelBello MP, Kowatch R.** Pharmacologic treatment of pediatric bipolar disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18:455-469, x.
- 24) **Miklowitz DJ, George EL, Axelson DA, Kim EY, Birmaher B, Schneck C, et al.** Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004;82 Suppl 1:S113-S128.
- 25) **Sala R, Axelson D, Birmaher B.** Phenomenology, longitudinal course, and outcome of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18:273-289, vii.