

소아청소년 양극성 장애의 임상 양상 및 약물치료

서 완 석

영남대학교 의과대학 정신과학교실

Clinical Manifestation and Psychopharmacotherapy of Pediatric Bipolar Disorder

Wan Seok Seo

*Department of Neuropsychiatry,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Pediatric bipolar disorder(BD) is one of the significant psychiatric health problems, which begins in childhood, has chronic persisting clinical course and leads impairs academic, occupational and legal problems of the patients. Fortunately, there has been increasing recognition of pediatric bipolar disorder during the past 10 years, even there are still controversy about clinical features and diagnosis.

The clinical presentation of pediatric BD is greatly different to classic BD, relatively higher percentage of mixed, rapid cycling subtypes, not episodic and chronic lasting nature. In addition, pediatric BD has many comorbid psychiatric conditions such as attention deficit hyperactivity disorder, anxiety disorder and that makes more difficult to treat the patients with pediatric BD.

To reduce confusion about diagnosis, the National Institute of Mental Health Research Roundtable divided pediatric BD into narrow and broad phenotype.

Given the paucity of medication trial studies of pediatric BD, no psychotropic medications have been approved by U.S. Food and Drug Administration, except lithium. There have been a few open trials and retrospective chart reviews on the efficacy and side effects of mood stabilizers, anticonvulsants and atypical antipsychotics. More short and long-term randomized, double blind, well controlled trials of medication for pediatric BD are needed.

Key Words: bipolar disorder, childhood, medication, clinical features

서 론

양극성 장애는 과대성, 목적 지향적인 행동의 증가, 언어의 압박 또는 언어 생산성의 증가, 수면 욕구의 감소 등과 같은 조증 또는 경조증 삽화와 아울러 의욕의 저하, 자존심의 저하 및 우울감 등과 같은 우울 삽화가 반복되는 질환으로 과거에는 초기 성인기에 주로 발병하는 것으로 알려진 질환이다. 지난 10년 동안 소아 양극성 장애에 대한 지식의 획기적인 증가가 있었으나 아직도 소아 양극성 장애에 대한 임상양상, 그에 따른 유병률에는 많은 논란이 있다.

소아 양극성 장애는 심각하고 만성적이며, 반복적인 정신과적 질병으로 단기 및 장기간의 기능장애와 연관되어 있다. 소아기 양극성 장애는 학습기능의 부진, 또래관계의 형성 부진 뿐 아니라 법적 문제, 약물 남용 문제, 청소년 자살을 유발하는 중요한 원인으로 알려져 있다.¹⁾

소아 및 청소년에서 발병하는 양극성 장애는 성인과 다른 임상 특성, 동반질환 및 경과를 가지고 있으며, 치료 반응에 있어서도 성인과 다르기 때문에 고려할 점이 많이 있으나 이에 대한 연구는 아직까지 미미한 것이 현실이다.

본 연구에서는 소아청소년 양극성 장애의 유병률과 임상특성, 진단기준에 대해 살펴보고, 소아청소년 양극성 장애의 약물치료에 대한 연구들을 검토해 보고자 한다.

최근 NIMH에서 시행한 양극성 장애의 유병률 조사에서 제 1형 양극성 장애, 제 2형 양극성 장애 및 역치하의 양극성 장애의 평생유병률과 12개월 유병률은 각각 1.0%/0.6%, 1.1%/0.8%, 2.4%/1.4%로 보고되었으나, 연구에 따라서는 양극성 범주 장애의 유병률은 2.5~6.5%까지 증가되는 것으로 보고되고 있다.^{2,3)} 청소년에서 양극성 장애의 유병률은 약 1% 정도로 알려져 있으나 역치하 증상을 포함할 경우 5.7%까지 증가되는 것으로 보고되었다.⁴⁾

발병시점에 대한 연구에서 과거에는 양극성 장애가 주로 초기 성인기에 발병하는 것으로 인식되었다. 반면 소아에서는 드물며, 특히 10세 이전에 발병하는 경우는 전체의 0.4%에 불과하다고 알려져 있었다.⁵⁾ 그러나 최근의 연구에서는 과거에 생각했던 것 보다 훨씬 이른 나이에 발병하는 것으로 보고되고 있다. 1,000명의 양극성 장애 환자를 대상으로 한 발병 시점에 대한 연구에서는 전체 환자의 28%에서 13세 미만에 발병하는 것으로 보고되었으며, 일부 연구에서는 대상자의 약 10%에서는 9세 이전에 첫 삽화가 시작된다고 보고하였다.^{6,7)}

임상 특성에 있어서도 소아 양극성 장애는 성인과 다른 몇 가지 특징들이 있다. 소아 양극성 장애는 혼합형 및 급속 순환형의 비율이 성인에 비해 아주 높으며, 삽화적이지 않고 만성적인 경과를 갖는 경우가 많다. 또한 급속 순환하는 양상을 넘어서 하루에서 몇 차례의 삽화를 반복하는 초급속 순환형도 자주 나타난다.⁸⁾ Geller 등⁹⁾이 93명의 소아 양극성 장애 아

유병률과 임상 특성

동의 임상 특성에 대한 연구에서는 80% 이상의 소아들이 비전형적인 양극성 장애의 특성을 가지는 것으로 보고하였다.

사춘기 이전에 발병하는 양극성 장애는 여러 가지 정신과적 질환과 공존하는 경우가 많이 있으며, 때로는 이들 질환으로 인해 조증 상태를 잘못 진단하는 경우도 있다. 주의력결핍과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder; ADHD), 불안장애, 적대적 반항 장애, 물질 사용장애, 행동장애, 알코올 남용 등이 많이 동반되며 이 경우 치료의 예후가 불량해 지거나 병전 적응 수준이 떨어지는 경우가 상대적으로 더 많은 것으로 보고되고 있다.^{10, 11)} ADHD는 가장 많이 동반되는 상태 중 하나로 약 80%의 환자들이 두 질환을 동시에 가지는 것으로 보고되기도 한다.⁹⁾ 이들은 과잉활동성, 산만성, 짧은 집중 시간 등의 증상을 공유하기 때문에 감별 진단이 쉽지 않다. ADHD 증상은 삽화적이지 않고, 과대성과 다행감이 나타나지 않기 때문에 이들 증상들의 존재가 감별진단의 실마리로 제시될 수는 있으나, 이 두 질환이 공존하는 경우가 많기 때문에 ADHD와 양극성 장애의 증상들을 명확히 구분하기는 쉽지 않다.

또한, 소아청소년기의 양극성 장애는 우울증으로 첫 발병이 시작되는 경우가 많다. 주요우울증으로 진단 받은 소아청소년의 20~40%에서는 양극성 장애로 진행되며, 양극성 장애로 진단 받은 아동의 과거력을 조사해 보면 60%에서는 이전의 우울삽화가 있었던 것으로 알려져 있다.^{12, 13)}

진 단

소아청소년에서 발병하는 양극성 장애는 전형적으로 비전형적인 양상을 가지는 경우가 많고, 고전적인 조증의 증상과는 아주 다른 양상을 띠며, 공존 질환이 많다. 또한 전문가들 사이에 소아 양극성 장애에 대한 임상 양상, 진단기준이 되는 증상, 임상 경과에 대한 명확한 합의가 없기 때문에 진단이 쉽지 않은 어려움이 있다.

소아들은 발달과정에 있기 때문에 조증 증상의 표현양상이 나이에 따라 다르게 나타난다. 학령기 이전의 아이들은 잦은 울음, 증가된 에너지, 빠른 기질, 고집스러움, 분노 발작 등의 증상이 많이 관찰되는 반면 학령기 아동은 짜증 및 예민성의 증가, 우울감 등이 더 자주 관찰되며 사춘기 이후부터는 점차 성인의 양상과 비슷해지는 경향이 있기 때문에 소아 양극성 장애를 진단하는 임상가들은 대상 아동의 발달수준, 나이에 따른 임상 양상의 차이 등을 아울러 고려하여야 한다.¹⁴⁾

유감스럽게도 현재까지는 소아청소년에 특이적으로 적용할 수 있는 양극성 장애의 진단 기준은 없다. 현재 정신과적 질환의 진단 기준으로 사용되고 있는 미국 정신의학회 진단기준(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition; DSM-IV)에서는 양극성 장애 조증 삽화에 대한 기술에서 “소아의 경우 고조된 기분 외에 짜증스런 기분으로 나타날 수 있다”는 정도만 기술되어 있을 뿐 소아에 특이적으로 적용할 수 있는 양극성 장애 진단 기준은 규정되어 있지 않다.

진단에 대한 전문가들의 의견을 살펴보면, Bidermann 등¹⁵⁾의 경우 삽화성, 과대성, 향상된 기분과 같은 증상이 없더라도 자극과민성이 있는 경우 양극성 장애로 진단할 수 있다고 주

장하여 소아의 양극성 장애를 폭넓게 적용할 것을 주장한 반면, 또 다른 연구자들은 과대성 및 고조된 기분이 동반되지 않을 경우에는 양극성 장애로 진단할 수 없다는 주장을 하기도 하여, 아직까지 소아의 양극성 장애에 대한 일치된 견해는 없는 상태이다.¹⁶⁾

이런 문제점을 해소하기 위해 미국 정신의학 연구회(National Institute of Mental Health; NIMH)에서 주관한 전문가 위원회에서 소아청소년 양극성 장애의 임상 양상을 “협의적 양상”과 “광의적 양상”으로 분류하였다.¹⁷⁾ 협의적 양상을 통한 진단은 성인에서와 마찬가지로 DSM-IV의 조증 또는 경조증 삽화의 진단 기준 항목을 만족시키는 경우에 진단하는 것이며, 광의적 양상을 통한 진단은 대상 환자의 임상 양상이 만성적이고 비삽화적이며, 심각한 자극 과민성과 과잉 각성, 감정적 불안정성, 심각한 분노의 표현, 과잉행동, 집중력 부족과 같은 증상을 보이는 경우에 진단하는 것이며, 두 극단 사이의 중간형은 DSM-IV의 비특이적(not otherwise specified) 경조증 또는 조증 양상과, 4일 미만의 지속기간 및 뚜렷한 자극 과민성을 보이는 경우에 진단하는 것으로 규정하였다.¹⁸⁾

이러한 노력에도 불구하고 아직도 전문가들 사이의 진단에 대한 견해가 다르기 때문에 연구자들에 따라 유병률 및 임상 양상, 치료 반응 연구에서의 목표 증상 등에 많은 차이가 있으며, 이는 소아 양극성 장애의 연구에 큰 장애가 되고 있어 진단 기준에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

약 물 치 료

양극성 장애의 치료에 있어서 약물치료는 성인에서 통합적인 치료 방법 중 하나로 아주 중요한 것으로 인식되고 있으나, 소아 양극성 장애의 치료 방법에 대한 연구들은 아직까지 많지 않으며, 현재까지 발표된 결과들은 대부분 사례보고, 전향적 차트 검토, 개방 연구들이 대부분인 반면, 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구들은 거의 없는 실정이다.

소아기 양극성 장애의 치료에서 가장 많이 사용되는 약물은 성인과 마찬가지로 기분안정제를 들 수 있으나, 소아에서 이들 약물의 효과 및 안정성에 대한 연구는 많지 않으며, 대부분의 연구들은 개방 연구들이다. 본 연구에서는 현재까지 소아 양극성 장애의 치료에 가장 많이 사용되는 기분 안정제 및 항전간제와 비전형 항정신병 약물들에 대한 기존의 연구결과들을 검토할 것이다.

기분안정제 및 항전간제

1) Lithium

Lithium은 12세 이상 아동의 양극성 장애를 치료하는데 사용하도록 FDA에서 허가된 유일한 약물로 현재까지 소아 청소년 조증의 급성기 치료에서 가장 강범위하게 사용되어져 왔다. 또한 lithium은 valproic acid, carbamazepine과 함께 과거부터 양극성 장애의 치료에 가장 많이 사용되어져 왔던 3대 약물 중 하나이다.

Geller 등¹⁹⁾은 25명의 평균 연령 16.3세의 청소년 외래 양극성 장애 또는 주요우울증 환자들을 대상으로 한 6주간의 무작위 위약 대조군 연구에서 46.2%의 대상자들이 lithium에 긍정적이 반응을 보여서 lithium은 양극성 장애 청소년에게 안전하고 효과적인 치료제가 될 수 있다고 결론지었다. 이 연구에서는 다뇨증, 오

심, 구토, 현훈 등이 가장 빈번하게 보고되었다. 100명의 청소년 양극성 장애 환자들을 대상으로 한 4주간의 개방 연구에서 55%의 환자들이 호전을 보였다고 보고하였다.²⁰⁾ 이 연구에서 가장 흔히 관찰되었던 부작용은 체중증가, 당뇨증, 다음증, 두통, 진전 및 위장관계 부작용이었다. 이들 부작용들 중 체중 증가는 비전형 항정신병 약물과 병용할 경우 더 두드러지게 관찰되는 것으로 보고 되었다.²¹⁾ Kowatch 등²²⁾은 42명의 아동 양극성 장애를 대상으로 lithium, divalproex sodium, carbamazepine에 대한 6주간의 효능 연구를 시행하였다. 이 연구에서 lithium 단독요법은 나머지 두 가지 약물과 마찬가지로 소아의 조증 증상을 조절하는 데 우수한 효과를 보여준다는 결과를 보고하였다.

가장 최근의 보고에서는 lithium이 양극성 장애 청소년들의 우울삽화에 대한 치료에서 48%의 반응률을 보여서 양극성 장애의 조증 삽화 뿐 아니라 우울 삽화의 조절에도 유용하다고 보고하였다.²³⁾

비록 lithium의 치료 효과에 대한 이중 맹검, 위약 대조군 연구는 많지 않지만 현재까지 연구들의 결과들을 토대로 정리하면, 소아청소년의 급성 혼합형, 조증 상태의 치료에 있어서 lithium 단독 요법은 안전하고 효과적인 치료법이라고 할 수 있다.

2) Divalproex sodium(DVPX)

현재까지 DVPX 단일 요법에 대한 무작위, 위약-대조군 연구는 없다. Kowatch 등²²⁾이 시행한 lithium, DVPX와 carbamazepine(CBZ)의 비교 연구에서는 DVPX의 효과 크기(effect size)는 1.63이었고, 전체 환자의 53%에서 50% 이상의 증상 감소가 관찰되어서 DVPX는 양극성

장애가 있는 청소년 들의 급성기 치료에서 lithium, CBZ와 동일한 효능이 있다는 사실을 보고하였다. Wagner 등²⁴⁾은 40명의 양극성 장애 소아청소년을 대상으로 시행한 8주간의 연구에서 61%의 반응률을 보고하여 DVPX는 소아청소년의 양극성 장애의 치료에서 효과적이고 안전하게 사용할 수 있다고 주장하였다. 하지만 이 연구에서 전체 대상자의 58%에서 효능의 부족, 약물치료에 대한 비협조로 DVPX의 사용을 조기에 중단하였기 때문에 결과의 해석에 주의가 필요하다.

결론적으로, DVPX는 소아 청소년 양극성 장애에 유용하고 안전하게 사용할 수 있지만, DVPX의 안전성과 효능에 대해서는 아직 더 많은 연구가 필요한 상태이다.

3) Lamotrigine(LTG)

LTG는 1994년 미국 식품 의약국에서 간질의 치료에 사용하도록 승인 되었으며, 2003년에는 양극성 장애의 유지요법에 사용할 수 있도록 승인되었다. LTG는 그 외 삼차 신경통, 편두통, 신경병성 통증, 말초신경병증의 치료에 사용되는 약물이다.

소아양극성 장애에서 LTG에 대한 연구는 몇몇의 사례보고와 하나의 개방성 연구가 보고 되었다.

우울 또는 혼합삽화가 있는 20명의 청소년 양극성 장애 환자들을 대상으로 한 8주간의 개방성 연구에서 63%의 반응률이 보고되었다.²⁵⁾ 이 연구에서 LTG를 사용한 청소년들은 두통, 피로감, 오심을 가장 흔한 부작용으로 호소하였으나, 심각한 피부발진은 보고되지 않았다. LTG는 소아청소년의 양극성 우울증에서 유용한 치료가 될 가능성이 있으나 이에 대해서는

무작위, 이중맹검을 통해 효능의 입증에 필요하다.

4) Topiramate(TPM)

성인과 소아의 간질 치료, 편두통의 치료에 미국 식품 의약국의 승인이 났으나, 양극성 장애의 치료에서는 승인이 되지 않은 상태이다. 또한 비만, 폭식, 알코올 중독의 치료효과에 대한 연구가 진행되고 있다.

몇몇 임상 연구를 통해 성인의 양극성 장애에서의 효과는 입증되었으나 소아의 경우 다른 간질 치료제와 마찬가지로 대부분은 사례보고 또는 전향적 차트 검토 연구들이다. 최근 TPM 단독 요법에 대한 이중 맹검, 위약 대조군 연구가 소아 조증에서 시행되었다.²⁶⁾ 이 연구는 애초에 230명의 조증 환자를 대상으로 연구를 계획하였으나, TPM의 효과가 성인 조증에서 입증되지 못했기 때문에 완료되지 못하고 조기에 중단되었다. 연구의 전 과정을 수행한 56명의 환자를 통한 분석에서 Young Mania Rating Scale(YMRS)을 이용한 평가에서 임상 증상의 호전이 입증되었으나 제한된 사례 수로 인해 결론에 도달하는 데는 실패했다. 이 연구에서 소아들이 경험한 가장 흔한 부작용은 식욕감퇴, 오심, 설사, 감각이상 등이었다.

비전형 항정신병 약물

소아 및 청소년의 양극성 장애의 약물 치료에 비전형 항정신병 약물(atypical antipsychotics; AAP)의 사용 빈도는 점차적으로 증가되고 있으며, 몇몇 임상 연구를 통해 AAP의 효과가 입증되었다. 현재까지 가장 사용 빈도가 많은 AAP인 risperidone, olanzapine과 가장 최근에 사용되어지고 있는 aripiprazole에 대해 살펴

1) Risperidone

30명의 조증, 혼합형 또는 경조증 상태의 소아청소년을 대상으로 한 8주간의 연구에서는 70%의 대상자들이 YMRS에서 30% 이상의 호전이 관찰되었다. 당시 평균 용량은 1.25 mg± 1.5 mg이었으며, 가장 흔한 부작용은 위장관계 증상, 감기와 유사한 증상, 식욕증진 및 진정작용이었다. 체중 증가도 흔히 관찰되었는데 8주의 기간 동안 평균 2 kg의 체중증가가 관찰되었다.²⁷⁾ 혼합형, 경조증 또는 조증 상태에 있는 학령전기 아동을 31명을 대상으로 olanzapine과 risperidone의 효과와 안전성을 비교한 8주간 연구에서는 risperidone을 사용한 아동의 69%에서 임상호전이 관찰된 반면 olanzapine을 사용한 아동의 53%에서 임상호전이 관찰되어 두 약물의 임상효능의 차이는 관찰되지 않았다. 이 연구에서는 risperidone과 olanzapine 모두 학령전기 양극성 장애 아동의 증상들을 신속하게 감소시켜 준다고 결론 내렸다.²⁸⁾

정리하면, 몇몇의 연구들을 통해 risperidone은 소아의 혼합형과 조증 상태를 신속하게 완화시켜 줄 수 있다는 사실을 제시하고 있지만, 체중 증가에 대한 우려는 간과할 수 없기 때문에 이에 대한 주의와 연구가 필요하다.

2) Olanzapine

소아청소년의 조증에서 olanzapine의 효능에 대한 다기관 이중 맹검, 위약 대조군 연구가 시행되었다. 161명의 환자를 대상으로 한 3주간의 위약 대조군 연구에서 olanzapine을 복용한 대상자의 44.8%에서 임상적인 호전을 보고한 반면 위약을 사용한 대상자의 18.5%에서

임상적인 호전이 보고되어 olanzapine의 유의한 효능이 입증되었다.²⁹⁾ 그리고, Frazier 등³⁰⁾도 23명의 소아 조증 환아를 대상으로 한 8주간의 연구에서 61%의 대상자들이 olanzapine을 복용한 후 YMRS의 유의한 감소를 보고하였다.

하지만 olanzapine을 사용할 경우 체중 증가는 간과할 수 없는 부작용이다. 앞서 언급한 Tohen 등²⁹⁾의 연구에서 대상자들은 3주간 평균 3.66±2.18 kg의 체중 증가가 관찰되었으며, 가장 흔한 부작용으로 식욕의 증가를 보고하였다. 또한 Frazier 등³⁰⁾의 연구에서도 다른 연구와 마찬가지로 체중 증가 및 식욕의 증가가 가장 흔한 부작용으로 보고되었다. 8주의 연구기간 중 평균 5.0±2.3 kg의 체중 증가가 관찰되었다.

종합하면, olanzapine은 조증형 또는 혼합형 상태에 있는 소아청소년 양극성 장애 환자들의 증상 조절에는 효과적인 약물이지만, 체중 증가와 그에 따른 대사성 증후군, 당뇨 및 그의 합병증에 대한 우려는 간과할 수 없다. 이에 대한 평가를 위해서는 장기간의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

2) Aripiprazole

Aripiprazole은 가장 최근에 사용되기 시작한 비전형 항정신병 약물이다. 이중 맹검 연구를 통해 성인 양극성 장애에서의 효능과 안전성이 입증되었다. 그러나 소아청소년 양극성 장애에서의 연구는 아주 제한적이어서 현재까지 단지 몇몇 사례보고와 병록지 검토를 통한 효능의 보고가 있을 뿐이다.^{31, 32)} 5~17세 사이의 소아 청소년 양극성 장애 환자 24명의 사례를 검토한 보고에서 aripiprazole은 조증의 조

절에 효과적인 것으로 보고되었다. 비록 몇몇의 연구 결과에서 aripiprazole이 소아청소년 양극성 장애에 안전하고 효과적으로 사용될 수 있는 것으로 알려졌으나 이에 대한 연구들이 제한되어 있기 때문에 aripiprazole의 효과를 확인하기 위해서는 더 많은 연구와 이중 맹검 연구가 필요하다.

결 론

소아 청소년 양극성 장애는 소아기때 발병하여 만성적으로 진행되며, 환자의 학업적, 직업적, 법적 문제를 야기하는 질병이다. 소아청소년 양극성 장애의 임상 양상, 핵심 증상, 진단 기준에 대한 많은 논란에도 불구하고, 소아청소년에서 양극성 장애가 존재하고 있다는 사실에 대해서는 대부분 의견의 일치가 있으며, 최근 10년간 이에 대한 지식들은 비약적으로 발전하였다. 소아청소년 양극성 장애의 진단을 위해 현재는 광의, 협의의 임상 양상으로 분류하고 있으나 광의의 임상 양상이 양극성 장애에 진정으로 속하는지에 대해서는 아직 많은 연구가 필요하다. 소아청소년 양극성 장애의 경우 만성화되는 경향이 있고, 많은 비율에서 급속 순환성을 가지고 혼합형 삽화를 경험하며, ADHD와 불안장애 등 공존질환이 많은 특성이 있어서 이들을 치료하는 데는 성인의 양극성 장애에 비해 더 많은 고려가 필요하다.

소아 청소년 양극성 장애의 치료를 위해 많은 약물에 대한 임상 연구가 진행되었으며, 최근에는 비전형 항정신병 약물의 효과에 대해 언급되고 있으나, 이에 대해서는 잘 조절된 무작위 이중 맹검 검사를 통한 입증이 필요할 것으로 생각한다. 향후 소아청소년 양극성 장애

의 임상 양상, 진단, 동반질환 및 치료에 대한 더 많은 연구들이 진행되기를 기대한다.

참 고 문 헌

1. Wilens TE, Biederman J, Forkner P, Ditterline J, Morris M, Moore H, et al. Patterns of comorbidity and dysfunction in clinically referred preschool and school-age children with bipolar disorder. *J Child Adolesc psychopharmacol* 2003 Winter ; 13(4):495-505.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994 Jan;51(1):8-19.
3. Akiskal HS, Pinto O The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999 Sep;22(3):517-34.
4. Orvaschel, Puig-Antich. Schedule for affective disorder and schizophrenia for school-age children, Epidemiologic, 4th version. Ft. Lauderdale, FL: Nova University, 1987.
5. State RC, Altshuler LL, Frye MA. Mania and attention deficit hyperactivity disorder in a prepubertal child: diagnostic and treatment challenges. *Am J Psychiatry* 2002 Jun;159: 918-25.
6. 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 May;55(9):875-81.
7. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houch PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002 Feb; 63(2): 120-5.
8. Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, Youngstrom EA, Demeter CA, Branicky BL. et al. Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2001 Aug;3(4):202-10.
9. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL, Delbello MP, et al. Diagnostic characteristics of 93 cases of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000 Fall;10(3):157-64.
10. Kovacs M, Pollock M. Bipolar disorder and comorbid conduct disorder in childhood and adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995 Jun;34(6):715-23.
11. Faraone SV, Biederman J, Wozniak J, Mundy E, Mennin D, O'Donnell D. Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 Aug;36(8):1046-55.
12. Kovacs M. Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996 Jun ;35(6):705-15.
13. 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 Apr;34(4):454-63.
14. 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 Psychiatry* 2000 Oct;39(10):1245-52.
15. Biederman J, Mick E, Spencer TJ, Wilens TE, Faraone SV. Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the

- young. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000 Fall;10(3):185-92.
16. 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 Feb;63(2):175-83.
 17. National Institute of Mental Health. National Institute of Mental Health research roundtable on prepubertal bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001 Aug;40(8): 871-8.
 18. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003 Mar; 160(3):430-7.
 19. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998 Feb;37(2):171-8.
 20. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Kane JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a large open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003 Sep;42(9):1038-45.
 21. Correll CU. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 Jun;46(6):687-700.
 22. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000 Jan;39(6):713-20.
 23. Patel NC, DelBello MP, Bryan HS, Adler CM, Kowatch RA, Stanford K, et al. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 Mar;45(3):289-97.
 24. Wagner KD, Weller EB, Carlson GA, Sachs G, Biederman J, Frazier JA, et al. An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Oct;41(10):1224-30.
 25. Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 Mar; 45(3): 298-304.
 26. Delbello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA, et al. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005 Jun;44(6):539-47.
 27. Biederman J, Mick E, Wozniak J, Aleardi M, Spencer T, Faraone SV. An open-label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005 Apr ;15(2):311-7.
 28. Biederman J, Mick E, Hammerness P, Harpold T, Aleardi M, Dougherty M, et al. Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children. *Biol Psychiatry* 2005 Oct;58(7): 589-94.
 29. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, DelBello MP, Wozniak J, Kowatch RA, et al. Olanzapine in the treatment of acute manic and mixed episodes in adolescents: a 3-week randomized double-blind placebo-controlled study. 44th American College of Neuropsychopharmacology, Waikoloa, Hawaii, Dec 11 - 15 2005
 30. Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman

- PD, Jacobs TG, Toma V, et al. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001 Fall;11(3):239-250.
31. Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA, Gernert B, Fleck DE, Pathak S, et al. The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004 Winter;14(4):593-600.
32. Biederman J, McDonnell MA, Wozniak J, Spencer T, Aleardi M, Falzone R, et al. Aripiprazole in the treatment of pediatric bipolar disorder: a systemic chart review. *CNS Spectr* 2005 Feb;10(2):141-8.