

ÇOCUKLUK ÇAĞI İKİ UÇLU (BİPOLAR) BOZUKLUĞU

36.

BÖLÜM

Hicran DOĞRU¹

GİRİŞ

Çocuklarda ve ergenlerde bipolar bozukluk, çocuğun gelişim evresi için beklenenin üzerinde olan ve diğer psikiyatrik ve genel tıbbi durumlar tarafından daha iyi açıklanmayan tekrarlayıcı yükselmiş ruh hâli (mani veya hipomani) ile seyretmektedir (1,2). Tekrarlayan majör depresyon atakları da bipolar bozuklukta görülmesine rağmen tanı koymak için bu dönemlerin olması şart değildir (3). Çocuklarda görülen bipolar bozukluk, normal gelişimi ve psikososyal işlevselliği ciddi şekilde etkilemekte ve davranışsal, akademik, sosyal ve adli sorunlara neden olabilmekte, psikoz, madde kötüye kullanımı ve intihar riskini artırabilmektedir (1,3,4).

Yapılan çalışmalarda bipolar bozukluğu olan erişkinlerin % 60'ında, 20 yaşından önce duyudurum ile ilgili semptomların başladığı bildirilmektedir (3,5). Ancak çocuklukta görülen bipolar bozukluk sıklıkla tanınmaz ve bu bozukluğu olan birçok genç, bipolar bozukluktan ziyade, komorbid durumlar için tedavi edilmektedir (6). Bipolar bozukluğu olan 88 pediatrik hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, hastalığın ilk epizodunun görülmesinden sağlıklı bir ruh hâline ulaşılma süresinin yaklaşık olarak iki yılı bulduğu gösterilmiştir (7). Uygun tedaviye başlamak için geçen süre uzadıkça, hastalığın yetişkinlikte görülen sonuçları o kadar kötü olabilmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyoloji

Çocuklarda bipolar bozukluk prevalansı tartışmalı bir konudur (4), çünkü hastalığın tanısını koymayı zorlaştıran bazı faktörler söz konusudur; örneğin çocuklar duygularını ve semptomlarını sözcüklerle ifade etmekte yetişkinlere göre güçlük yaşayabilir ve çocukluk çağına gelişimsel sorunları tabloyu daha da karmaşık bir hâle getirmektedir. Ayrıca çocuklarda hastalığın akut epizot sırasında görülen semptomları da hızlı dalgalanmalar ve değişken bir seyir ile karakterize olmakta (3,9,10) ve çocukluk çağı başlangıçlı bipolar bozuklukta komorbidite oranları da yüksek olarak görülmektedir (4).

Yapılan çalışmalarda, çocuklarda ve ergenlerde yaşam boyu bipolar ve ilişkili bozuklukların (bipolar I bozukluğu, bipolar II bozukluğu, siklotimik bozukluğu ve diğer tanımlanmış bipolar bozukluğu) yaşam boyu tahmini prevalansı %2'dir (8). Okul öncesi çağıdaki çocuklarda bipolar bozukluk prevalansı bilinmemekle birlikte okul çağındaki çocuklara göre çok daha nadir görüldüğü bilinmektedir (11). Ergenlik döneminde (13-18 yaş arası) ise bipolar bozukluk prevalansının çocuklara göre (≤ 12 yaş) daha yüksek olduğu düşünülmektedir (8).

Benzer şekilde, başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk (BP-NOS) veya subsendromal semptomların olduğu prevalans çalışmalarında ise prevalansın %6'ya kadar çıktığı görülmektedir (8).

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, hicran_ktekin@yahoo.com ORCID iD: 0000-0001-7022-0461

pertiroidi, kafa travması, beyin tümörü ve multipl skleroz gibi tıbbi durumlar da bipolar bozukluğa benzer duygudurum dalgalanmalarına sebep olabileceğinden, ayırıcı tanıda akla getirilmelidir (3).

Gençlerde bipolar bozukluktan ayırt edilmesi zor olabilecek psikiyatrik durumlar şunlardır:

- Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB)
- Otizm spektrum bozukluğu
- Davranım bozukluğu
- Yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu
- Karşıt olma karşıt gelme bozukluğu
- Şizofreni
- Şizoaffektif bozukluk
- Madde kötüye kullanımı
- Unipolar depresyon

Manik semptomların diğer psikiyatrik ya da tıbbi hastalıkların özellikleri ile örtüşmesi, maniyeye özgü semptomların tanısallık önemini gündeme getirmektedir. Yapılan meta-analizlerde manik semptomlardan ikisinin kardinal önemde olduğu, eleve /yükselmiş duygudurum (bipolar bozuklukta %64 oranında görülmekte) ve grandiyözitenin (%57 oranında görülmekte), manik sendromun temel özellikleri olduğu belirtilmekte ve bu nedenle ayırıcı tanıda önem arz etmektedir (3,82).

GİDİŞ

Mevcut pediatrik çalışmalar arasında metodolojik farklılıklar olmasına rağmen, bipolar bozukluk tanısı olan çocukların ve ergenlerin %70 ila %100'ünün epizot indekslerinde iyileşeceği gösterilmiştir (yani en az 2 ay boyunca anlamlı bir semptom yok) (1,10). Bununla birlikte, iyileşen hastaların %80'ine kadar, 2 ila 5 yıllık bir süre içinde bir veya daha fazla nöks yaşama ihtimali bulunmaktadır. Ayrıca sadece iyileşme ve nökslerle değil, dalgalanan sendrom ve subsendromal semptomatoloji ile de devam ettiği belirtilmektedir (10). Ek olarak, semptom polaritesinde de tekrarlanan değişiklikler olabilmektedir. Ruh hâlindeki bu hızlı dalgalanmalar gençlerde bipolar bozukluk semptomlarının teşhis ve tedavisinde karşılaşılan zorlukları açıklayabilmektedir.

Genel olarak, mevcut çalışmalarda kötü gidişat ile ilişkili faktörler şunlardır: erken başlangıç yaşı, uzun süreli, mikst veya hızlı döngülü epizodlar,

psikotik semptomlar, subsendromal duygudurum semptomlarının varlığı, komorbid bozukluklar, negatif yaşam olaylarına maruz kalma (örn. istismar), aile psikiyatrik bozukluk yüklülüğünün olması (duygudurum bozuklukları ve madde bağımlılığı) ve düşük sosyoekonomik duruma sahip olma.

SONUÇ

Bipolar bozukluk tanısı olan gençlerin yüksek oranda hastaneye yatma riski olmakta ve psikoz, intihar eğilimi, madde bağımlılığı, işsizlik, yasal sorunlar, istismar, açısından risk altında bulunmaktadır (1,3,10). Devam eden bipolar bozukluk semptomlarının aile, evlilik ve kardeş ilişkileri üzerinde ve ailenin maddi bütçesi üzerinde olumsuz etkileri olabilmektedir (10). (Bipolar bozukluk tedavisi 105. bölümde ayrıntılı olarak anlatılmıştır.)

KAYNAKÇA

1. 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. Doi:10.1097/01.chi.0000170554.23422.c1
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (2013), Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA.
3. Birmaher B, Axelson D, Pavuluri M. Bipolar Disorder. In: *Lewis' Child and Adolescent Psychiatry* (2007): A comprehensive textbook, 4th ed., Martin MA, Volkmar FR, Lewis M (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, London.
4. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet* (2016); 387:1561.
5. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, 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. Doi:10.1016/j.biopsych.2004.01.022
6. Khazanov GK, Cui L, Merikangas KR, Angst J. Treatment patterns of youth with bipolar disorder: results from the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Abnorm Child Psychol* 2015; 43:391. Doi:10.1007/s10802-014-9885-6
7. Hirneth SJ, Hazell PL, Hanstock TL, Lewin TJ. Bipolar disorder subtypes in children and adolescents: demographic and clinical characteristics from an Australian sample. *J Affect Disord* 2015; 175:98. DOI:10.1016/j.jad.2014.12.021
8. Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:1250. Doi:10.4088/JCP.10m06290

9. Holtzman JN, Miller S, Hooshmand F, et al. Childhood-compared to adolescent-onset bipolar disorder has more statistically significant clinical correlates. *J Affect Disord* 2015; 179:114. Doi:10.1016/j.jad.2015.03.019
10. Birmaher B, Axelson D, Stein B, 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. Doi:10.1176/appi.ajp.2009.08101569
11. Luby JL, Tandon M, Belden A. Preschool bipolar disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009; 18:391. Doi:10.1016/j.chc.2008.11.007
12. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;123C(1):48–58
13. Wray NR, Gottesman II. Using summary data from the Danish national registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Front Genet*. 2012;3:118
14. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetskoy V, et al. (2019): Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet*. 173062.
15. Kraft JB, Peters EJ, Slager SL, Jenkins GD, Reinalda MS, McGrath PJ, et al. Analysis of association between the serotonin transporter and antidepressant response in a large clinical sample. *Biol Psychiatry*. 2007;61:734–42. 57.
16. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JPA, Kavvoura FK, Khoury MJ, et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet*. 2008;40:827–34. 58.
17. Gatt JM, Burton KLO, Williams LM, Schofield PR. Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res*. 2015;60:1–13. 59.
18. Hu X-Z, Rush AJ, Charney D, Wilson AF, Sorant AJM, Papanicolaou GJ, et al. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:783–92.
19. Schulze TG, Ohlraun S, Czerski PM, Schumacher J, Kassem L, Deschner M, et al. Genotype-phenotype studies in bipolar disorder showing association between the DAOA/G30 locus and persecutory delusions: a first step toward a molecular genetic The genetics of bipolar disorder classification of psychiatric phenotypes. *Am J Psychiatry*. 2005;162:2101–8.
20. Detera-Wadleigh SD, Liu C, Maheshwari M, Cardona I, Corona W, Akula N, et al. Sequence variation in DOCK9 and heterogeneity in bipolar disorder. *Psychiatr Genet*. 2007;17:274–86
21. Dreimuller N, Schlicht KF, Wagner S, Peetz D, Borysenko L, Hiemke C, et al. Early reactions of brain-derived neurotrophic factor in plasma (pBDNF) and outcome to acute antidepressant treatment in patients with Major Depression. *Neuropharmacology*. 2012;62:264–9.
22. Laje G, Perlis RH, Rush AJ, McMahon FJ. Pharmacogenetics studies in STAR*D: strengths, limitations, and results. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2009;60:1446–57.
23. Smith EN, Bloss CS, Badner JA, Barrett T, Belmonte PL, Berrettini W, et al. Genome-wide association study of bipolar disorder in European American and African American individuals. *Mol Psychiatry*. 2009;14:755–63
24. Hayashi A, Le Gal K, Södersten K, Vizlin-Hodzic D, Ågren H, Funa K. Calcium-dependent intracellular signal pathways in primary cultured adipocytes and ANK3 gene variation in patients with bipolar disorder and healthy controls. *Mol Psychiatry*. 2015;20:931–40.
25. Rueckert EH, Barker D, Ruderfer D, Bergen SE, O'Dushlaine C, Luce CJ, et al. Cis-acting regulation of brain-specific ANK3 gene expression by a genetic variant associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18:922–9.
26. Ferreira MAR, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet*. 2008;40:1056–8.
27. Group PGCBDW. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet*. 2011;43:977–83.
28. Jiang X, Detera-Wadleigh SD, Akula N, Mallon BS, Hou L, Xiao T, et al. Sodium valproate rescues expression of TRANK1 in iPSC-derived neural cells that carry a genetic variant associated with serious mental illness. *Mol Psychiatry*. 2019;24:613–24.
29. Chen DT, Jiang X, Akula N, Shugart YY, Wendland JR, Steele CJM, et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2013;18: 195–205.
30. Schiavone S, Mhillaj E, Neri M, Morgese MG, Tucci P, Bove M, et al. Early loss of blood-brain barrier integrity precedes NOX2 elevation in the prefrontal cortex of an animal model of psychosis. *Mol Neurobiol*. 2017;54:2031–44.
31. Huckins L, Dobbyn A, McFadden W, Wang W, Ruderfer D, Hoffman G, et al. Transcriptomic imputation of bipolar disorder and bipolar subtypes reveals 29 novel associated genes. *BioRxiv*. 2017:222786
32. Ng TH, Chung K-F, Ho FY-Y, Yeung W-F, Yung K-P, Lam TH. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2015;20:46–58
33. Shi J, Wittke-Thompson JK, Badner JA, Hattori E, Potash JB, Willour VL, et al. Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B:1047–55
34. Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, Vacic V, Burdick KE, Yoon S, et al. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron*. 2011;72:951–63.
35. Roybal DJ, Singh MK, Cosgrove VE, et al. Biological evidence for a neurodevelopmental model of pediatric bipolar disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2012; 49:28.
36. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a roadmap for future research. *Am J Psychiatry* 2014; 171:829. DOI:10.1176/appi.ajp.2014.13081008

37. Hafeman D, Bebkö G, Bertocci MA, et al. Amygdala-prefrontalcorticalfunctionalconnectivityduringimplicitemotionprocessingdifferentiatesyouthwithbipolarspectrumfromyouthwithexternalizingdisorders. *J AffectDisord* 2017; 208:94.DOI:10.1016/j.jad.2016.09.064
38. Miklowitz DJ, Portnoff LC, Armstrong CC, et al. Inflammatorycytokinesandnuclearfactor-kappa B activation in adolescentswithbipolarandmajordepressedisorders. *PsychiatryRes* 2016; 241:315.DOI:10.1016/j.psychres.2016.04.120
39. Bitter SM, Mills NP, Adler CM, et al. Progression of amygdala volumetric abnormalities in adolescents after their first manic episode. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:1017.
40. Wegbreit E, Cushman GK, Puzia ME, et al. Developmental meta-analyses of the functional neural correlates of bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:926.
41. Gold AL, Brotman MA, Adleman NE, et al. Comparing Brain Morphometry Across Multiple Childhood Psychiatric Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; 55:1027.
42. Najt P, Wang F, Spencer L, et al. Anterior Cortical Development During Adolescence in Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 2016; 79:303.
43. Terry J, Lopez-Larson M, Frazier JA. Magnetic resonance imaging studies in early onset bipolar disorder: an updated review. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009; 18:421.
44. Serafini G, Pompili M, Borgwardt S, et al. Brain changes in early-onset bipolar and unipolar depressive disorders: a systematic review in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23:1023.
45. Kim P, Thomas LA, Rosen BH, et al. Differing amygdala responses to facial expressions in children and adults with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2012; 169:642.
46. Weathers JD, Stringaris A, Deveney CM, et al. A developmental study of the neural circuitry mediating motor inhibition in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2012; 169:633.
47. Goldstein BI, Lotrich F, Axelson DA, et al. Inflammatory markers among adolescents and young adults with bipolar spectrum disorders. *J Clin Psychiatry* 2015; 76:1556.
48. DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, et al. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 2007; 164:582.
49. Kemner SM, Mesman E, Nolen WA, et al. The role of life events and psychological factors in the onset of first and recurrent mood episodes in bipolar offspring: results from the Dutch Bipolar Offspring Study. *Psychol Med* 2015; 45:2571.
50. Romero S, Birmaher B, Axelson D, et al. Prevalence and correlates of physical and sexual abuse in children and adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009; 112:144.
51. Du Rocher Schudlich T, Youngstrom EA, Martinez M, et al. Physical and sexual abuse and early-onset bipolar disorder in youths receiving outpatient services: frequent, but not specific. *J Abnorm Child Psychol* 2015; 43:453.
52. Goldstein BI, Birmaher B. Prevalence, clinical presentationanddifferentialdiagnosis of pediatricbipolar disorder. *Isr J PsychiatryRelatSci* 2012; 49:3
53. Castilla-Puentes R, Sala R, Ng B, et al. Anxietydisordersandrapidcycling: datafrom a cohort of 8129 youthswithbipolar disorder. *J NervMentDis* 2013; 201:1060.
54. Hirneth SJ, Hazell PL, Hanstock TL, Lewin TJ. Bipolar disordersubtypes in childrenandadolescents: demographicandclinical characteristicsfrom an Australiansample. *J AffectDisord* 2015; 175:98.
55. Frías Á, Palma C, Farriols N. Comorbidity in pediatricbipolar disorder: prevalence, clinicalimpact, etiologyand treatment. *J AffectDisord* 2015; 174:378.
56. Joshi G, Wilens T. Comorbidity in pediatricbipolar disorder. *Child AdolescPsychiatrClin N Am* 2009; 18:291
57. Sala R, Strober MA, Axelson DA, et al. Effects of comorbidanxietydisorders on the longitudinalcourse of pediatricbipolar disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53:72.
58. Frías Á, Palma C, Farriols N. Comorbidity in pediatricbipolar disorder: prevalence, clinicalimpact, etiologyand treatment. *J AffectDisord* 2015; 174:378.
59. Consoli A, Bouzamondo A, Guilé JM, et al. Comorbiditywith ADHD decreasesresponsetopharmacotherapy in childrenandadolescentswithacutemania: evidencefrom a metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2007; 52:323.
60. Duffy A, Horrocks J, Doucette S, et al. The developmentaltrajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014; 204:122.
61. Van Meter AR, Burke C, Kowatch RA, et al. Ten-year updated meta-analysis of theclinicalcharacteristics of pediatricmaniaandhypomania. *BipolarDisord* 2016; 18:19.
62. Kozloff N, Cheung AH, Schaffer A, et al. Bipolar disorderamongadolescentsandyoungadults: resultsfrom an epidemiologicalsample. *J AffectDisord* 2010; 125:350.
63. Goldstein BI, Strober M, Axelson D, et al. Predictors of first-onsetsubstanceusedisordersduringtheprospectivecourse of bipolarspectrumdisorders in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52:1026.
64. Wilens TE, Biederman J, Martelon M, et al. FurtherEvidenceforSmokingandSubstanceUseDisorders in YouthWithBipolarDisorderandComorbidConductDisorder. *J ClinPsychiatry* 2016; 77:1420
65. Wilens TE, Biederman J, Kwon A, et al. Risk of substanceusedisorders in adolescentswithbipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:1380.
66. Cardoso TA, Jansen K, Zeni CP, et al. ClinicalOutcomes in ChildrenandAdolescentsWithBipolarDisorderand SubstanceUseDisorderComorbidity. *J ClinPsychiatry* 2017; 78:e230.
67. Masi G, Berloffo S, Mucci M, et al. A Naturalistic Exploratory Study of Obsessive-Compulsive Bipolar Comorbidity inYouth. *J AffectDisord* 2018; 231:21.
68. Joshi G, Biederman J, Petty C, et al. Examiningthecomorbidity of bipolar disorderandautismspectrumdisorders: a largecontrolledanalysis of phenotypicandfamilialcorrelates in a referredpopulation of youthwithbipolar I disorderwithandwithoutautismspectrumdisorders. *J ClinPsychiatry* 2013; 74:578.
69. Fonseka TM, Swampillai B, Timmins V, et al. Significance of borderlinepersonality-spectrumssymptomsamongadolescentswithbipolar disorder. *J AffectDisord* 2015; 170:39.

70. Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, et al. Childhood adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:1427.
71. Galanter CA, Pagar DL, Oberg PP, Wong C, Davies M, Jensen PS. Symptoms leading to a bipolar diagnosis: a phone survey of child and adolescent psychiatrists. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 641-7.
72. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Wozniak J. Pediatric mania: a developmental subtype of bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2000; 48: 458-466.
73. Hunt J, Birmaher B, Leonard H, Strober M, Axelson D, Ryan N, Yang M, Gill M, Dyl J, Esposito-Smythers C, Swenson L, Goldstein B, Goldstein T, Stout R, Keller M. Irritability without elation in a large bipolar youth sample: frequency and clinical description. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 730-9.
74. Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Akiskal HS. The Clinical Phenotypes of Juvenile Bipolar Disorder: Toward a Validation of the Episodic-Chronic-Distinction. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 603-610.
75. 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; 39: 1245-1252.
76. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 430-437.
77. McClellan J, Kowatch R, Findling RL, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(1):107-25.
78. Ferreira Maia AP, Boarati MA, Kleinman A, et al. Preschool Bipolar Disorder: Brazilian children case reports. *J Affect Disord*. 2007; 104(1-3):237-43.
79. Luby J, Belden A. Defining and validating bipolar disorder in the preschool period. *Dev Psychopathol*. 2006; 18(4):971-88.
80. Geller B, Tillman R, Craney JL, et al. Four-Year Prospective Outcome and Natural History of Mania in Children With a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype. 2004:459-467.
81. Faraone SV, Biederman J, Wozniak J, et al. Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997; 36(8):1046-55.
82. Geller B, Zimmerman B, Williams M, 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; 10(3):157-64.
83. Blader JC, Carlson GA. Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent, and adult inpatients, 1996-2004. *Biol Psychiatry*. 2007; 62(2):107-14.
84. Birmaher B, Axelson D, Strober M, et al. Comparison of manic and depressive symptoms between children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord*. 2009; 11(1):52-62.
85. Hauser M, Galling B, Corell CU (2013) Suicidal ideation and suicide attempts in children and adolescents with bipolar disorder: a systematic review of prevalence and incidence rates, correlates and targeted interventions. *Bipolar Disord*, 15:507-523
86. Axelson D, Birmaher BJ, Brent D, et al. A preliminary study of the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Mania Rating Scale for children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13:463.
87. Youngstrom E, Meyers O, Demeter C, et al. Comparing diagnostic checklists for pediatric bipolar disorder in academic and community mental health settings. *Bipolar Disord* 2005; 7:507.
88. Diler RS, Birmaher B, Axelson D, et al. The Child Behavior Checklist (CBCL) and the CBCL-bipolar phenotype are not useful in diagnosing pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19:23.
89. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. <http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf> (Accessed on September 27, 2012).
90. Van Meter AR, Youngstrom EA, Birmaher B, et al. Longitudinal course and characteristics of cyclothymic disorder in youth. *J Affect Disord* 2017; 215:314. 20.
91. Towbin K, Axelson D, Leibenluft E, Birmaher B. Differentiating bipolar disorder - not otherwise specified and severe mood dysregulation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52:466.
92. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B. Seasonality and bipolar disorder: a systematic review, from admission rate to seasonality of symptoms. *J Affect Disord* 2014; 168:210.
93. Yen S, Frazier E, Hower H, et al. Borderline personality disorder in transition age youth with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132:270.
94. Fonseka TM, Swappillai B, Timmins V, et al. Significance of borderline personality spectrum symptoms among adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015; 170:39.