

Bipolare Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen: überschätzt oder unterdiagnostiziert?

Während in den USA sowohl bei stationären als auch bei ambulanten Patienten seit Mitte der 1990er Jahre die Zahl der Diagnose „bipolare Störung“ bei Kindern und Jugendlichen explodierte, herrschten in anderen Weltgegenden Skepsis und Zurückhaltung vor. Viele Entwicklungsschritte dieser (für uns europäische Kinder- und Jugendpsychiater) manchmal verwirrenden Datenlage sind aus heutiger Sicht jedoch besser nachvollziehbar. Aktuelle epidemiologische Befunde lassen mittlerweile einen differenzierteren Blick auf Prävalenz und Entwicklung der bipolaren Störung im Kindes- und Jugendalter zu. Neue Modelle zur Beschreibung von Stimmungsschwankungen bei jungen Menschen stehen in den wissenschaftlichen Startlöchern und werden derzeit evaluiert.

Psychiatrische Erkrankungen schaffen es selten auf die Titelseiten von Hochglanzmagazinen. Umso erstaunlicher war das in der Medienwelt ikonische Titelblatt des „Time Magazine“ vom 19. August 2002: Die amerikanische Wochenzeitung zeigte ein Portrait des 9-jährigen Ian Palmer mit dem Text: „Inside the Volatile World of the Young and Bipolar“, übersetzt in etwa: „In der sprunghaften Welt der jungen Bipolaren“. Ein paar Jahre später, 2008, erschienen Artikel über bipolare Kinder in der Wochenendbeilage der „New York Times“ und in der „Neuen Zürcher Zeitung“.

Der Onlinebuchhandel bietet mittlerweile ein reichhaltiges Angebot an medizinischen Ratgebern für Eltern und Betroffene: Im englischsprachigen Amazon-Shop kann man knapp 500 einschlägige Buchtitel finden, viele davon (z. B. „Brandon and the Bipolar Bear: A Story for Children with Bipolar Disorder“) richten sich in ihrer Altersempfehlung an Kinder im Volksschulalter. Die Website www.bipolarchild.com bewirbt ihren Bestseller „The Bipolar Child: The Definitive and Reassuring Guide to Childhood's Most Misunderstood Disorder“ und weist auf bisher über 200.000 verkaufte Exemplare hin. Zeitgleich findet sich im deutschsprachigen Raum kaum der Eindruck einer etablierten „Szene“: Wer sich als Elternteil eines bipolaren Kindes einen deutschsprachigen Ratgeber kaufen will, hat ein Problem, da man zu die-

sem Thema kein einziges deutsches Buch finden kann.

Wissenschaftliche Publikationen: In der Welt der Forschung und der medizinischen Publikationen ist eine ähnliche Entwicklung zu verzeichnen. Im Januar 2008 wurden mehr Arbeiten zu bipolaren Kindern und Jugendlichen veröffentlicht, als im Jahrzehnt 1997–2007¹. Seit einigen Jahren diskutieren Kinder- und Jugendpsychiater weltweit diese Entwicklung und es erscheinen immer wieder Arbeiten wie das vielzitierte Paper von Moreno¹, welches von einem 40-fachen Anstieg der Diagnose „Bipolar“ bei 0–19-jährigen Amerikanern durch Hausärzte berichtete, welche die Diskussion weiter anheizen.

Auffällig sind vor allem deutliche Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz von bipolaren Störungen in klinischen Populationen: Während Studien aus den USA z. B. berichten, dass die Diagnose „Bipolar“ mehr als ein Drittel aller psychiatrischen Entlassungsdiagnosen bei 5 bis 13-jährigen Kindern darstellte³, scheinen diese Kinder in unserer europäischen Versorgungswirklichkeit wenig aufzutau- chen. Während zwischen 1996 und 2004 die Entlassungsdiagnose „Bipolar“ von 63,7 auf 100,3 pro 10.000 stationären Aufnahmen in den USA anstieg, zeigen deutsche Daten ein Ansteigen von 0,113 auf 0,191 pro 10.000 stationären Aufnahmen im Zeitraum 2000 bis

2007^{3, 4}. Wie kann man sich diese Unterschiede erklären?

Änderung von Diagnosegewohnheiten

Ein Teil der Lösung liegt darin, dass Untersuchungen an klinischen Stichproben lediglich die Diagnosegewohnheiten von Ärzten reflektieren. Die Tatsache einer häufigeren Vergabe einer Diagnose sagt noch nichts über einen tatsächlichen Anstieg der Prävalenz einer Erkrankung in der Bevölkerung aus. Die Diagnosegewohnheiten haben sich allerdings in den USA in den letzten 15 Jahren stark verändert. Die Studie von Moreno² beispielsweise bezieht sich mit ihrem Bericht eines 40-fachen Anstiegs auf eine extrem niedrige Ausgangsrate von Bipolardiagnosen im ersten Beobachtungszeitraum 1994–1995.

„broad phenotype“-bipolar: Ziemlich genau seit diesem Zeitpunkt publizierten Arbeitsgruppen rund um Spezialisten wie Wozniak, Biederman oder Geller Arbeiten, die eine Erweiterung und Modifizierung der „klassischen“ bipolaren Symptomatik vorschlugen. Es entstand das Konzept des „broad phenotype“, der (im Gegensatz zum „narrow phenotype“) auch Kinder und Jugendliche als bipolar beschreibt, die hinsichtlich ihrer Psychopathologie nicht mit klassischen Kriterien erfassbar sind. Beispiele für solche psy-



Dr. Martin Fuchs
Department Psychiatrie
und Psychotherapie,
Abteilung für Kinder-
und Jugendpsychiatrie



**Univ.-Prof. Dr.
Armand Hausmann**
Department Psychiatrie
und Psychotherapie,
Medizinische Uni-
versität Innsbruck

chopathologischen Ausprägungen wären zum einen junge Menschen mit Stimmungsschwankungen, bei denen sich überhaupt keine distinkten Phasen abgrenzen lassen, zum anderen Patienten, die zwar ein episodisches Geschehen zeigen, deren Episoden aber zu kurz für die geforderten Kriterien des DSM-IV sind. Auch bezüglich des Erstmanifestationsalters war in der US-Literatur ein Paradigmenwechsel zu verzeichnen, sodass zunehmend auch kleine Kinder ab dem Volksschulalter diagnostisch erfasst und unter Umständen pharmakologisch behandelt wurden.

Unterschiedliche diagnostische Tradition: So wurden in den letzten Jahren Kinder und Jugendliche mit Symptomen wie leichter Reizbarkeit sowie Schwierigkeiten in der Regulation von Affekten von manchen Forschungsgruppen als „*broad phenotype*“-bipolar beschrieben und in entsprechende Studien eingeschlossen. Nachdem sich ähnliche psychopathologische Merkmale aber auch bei emotionalen, dissozialen oder bei hyperkinetischen Störungen zeigen, wird eine große Gruppe von Kindern und Jugendlichen mit affektiver Dysregulation je nach Sichtweise und diagnostischer Tradition völlig unterschiedlich beurteilt und behandelt^{5, 6}.

In einer Arbeit konnte gezeigt werden, dass idente Fallvignetten von englischen Psychiatern im Vergleich zu US-amerikanischen Psychiatern anders bewertet werden. Während erstere die Fälle als typisch für ADHS oder eine Störung des Sozialverhaltens werten, vergeben die amerikanischen Kollegen bevorzugt die Diagnose einer bipolar affektiven Erkrankung⁷. In zwei deutschen Arbeiten^{5, 8} konnte gezeigt werden, dass die Verwendung eines in US-Studien viel gebrauchten Screeningprofils (CBCL-BD, *Child Behaviour Checklist*) für bipolare Störungen ähnlich hohe Prävalenzraten auch in deutschen Stichproben zur Folge hätte (0,7 % in einem bevölkerungsbasierten Sample, 6,6 % in einem klinischen

Sample). Allerdings erhielten diese Kinder und Jugendlichen in Deutschland in den seltensten Fällen tatsächlich die Diagnose einer bipolaren Erkrankung.

Möglicherweise tendieren US-Ärzte auch aufgrund von restriktiven Versicherungsbestimmungen dazu, die schwerwiegendere Diagnose zu vergeben, was als „*up-coding*“ bzw. „*rebranding*“ in die Literatur Einzug gehalten hat^{3, 8}. Auf Eltern- oder Lehrerebene könnte das in den USA mögliche „*direct to consumer marketing*“ von Psychopharmaka bzw. die große Anzahl von erhältlicher Ratgeberliteratur zu einer erhöhten Wahrnehmung von fraglichen bipolaren Störungen geführt haben.

Zusammenfassend zeigt die medizinische Literatur seit etwa 15 Jahren einen Trend zur Vergabe von „Broad phenotype“-Diagnosen einer bipolar affektiven Störung bei US-amerikanischen Kindern und Jugendlichen. Die Diagnosestellung erfolgt häufig mittels breit festgelegter „Ad-hoc“-Kriterien, die in vielen Fällen mit den entsprechenden offiziellen Erwachsenenkriterien in ICD-10 oder DSM-IV nicht übereinstimmen. In europäischen klinischen Stichproben zeigte sich diese Entwicklung bisher nicht. Die sich daraus ableitende wichtige Frage ist: Kann mit epidemiologischen Daten ein tatsächlicher Anstieg der Prävalenz der bipolaren Erkrankung in der Bevölkerung bei unter 18-Jährigen gezeigt werden?

Kein Anstieg bei bevölkerungsbasierten Daten

Diese Frage kann mit vorliegenden einschlägigen Daten aus bevölkerungsbasierten Samples relativ klar mit „Nein“ beantwortet werden. Bisher durchgeführte Untersuchungen zeigen einen stabilen Anteil der Diagnose „Bipolar“ in Stichproben von Kindern und Jugendlichen der letzten 3 Jahrzehnte. In einer rezenten Metaanalyse wurde dieser Prävalenzwert gemittelt mit 1,8 % angegeben⁹. Die Autoren ziehen aus den vorliegenden Daten außerdem den Schluss, dass in US-amerikani-

schen Stichproben im Vergleich zu Europa keine höheren Prävalenzraten für bipolare Störungen in der Bevölkerung gemessen werden können. Für die Berechnung der Resultate konnten immerhin 12 Studien mit insgesamt knapp 17.000 Patienten eingeschlossen werden.

Eine weitere, hinsichtlich bevölkerungsbasierter Prävalenzschätzungen von psychischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen wichtige epidemiologische Erhebung in den USA (National Comorbidity Survey – Adolescent Supplement; NCS-A) berichtete 2011 über eine Punktprävalenz der bipolaren Störung von 0,7 % in einer Stichprobe von über 10.000 amerikanischen Jugendlichen¹⁰. Eine Prävalenzschätzung – bei allem Vorbehalt – von 1,8 % würde aber doch bedeuten, dass bipolare Störungen in Kindheit und Jugend in etwa gleichhäufige Phänomene wie im Erwachsenenalter wären und im Vergleich zu etablierten somatischen (pädiatrischen) Erkrankungen keine Seltenheiten. Somit könnte man die Diagnosepraxis der US-amerikanischen Kinder- und Jugendpsychiater zumindest als wichtigen Diskussionsbeitrag sehen, der einen notwendigen Diskurs ausgelöst hat. Zumal vor allem retrospektive Längsschnittstudien darauf hin weisen, dass eine Erstmanifestation einer bipolaren Erkrankung vor dem 18. Lebensjahr alles andere als eine Rarität darstellt.

Verläufe im Längsschnitt: prospektiv und retrospektiv

Aus retrospektiven Daten wissen wir schon länger, dass über ein Drittel der erwachsenen bipolaren Patienten in Studien angibt, ihre Symptomatik habe weit vor dem 18. Lebensjahr begonnen hat (z. B. Perlis¹¹, Leverich¹²). Der 18. Geburtstag und die damit verbundene „Volljährigkeit“ als rein rechtliches Konstrukt scheinen für Krankheitsverläufe im Längsschnitt unerheblich zu sein. Die Unterscheidung in psychische „Erwachsenenerkrankungen“ und „Kinder- bzw.

Tab. 1: Psychische Erkrankungen im Längsschnitt

Störung	Mögliche Erstmanifestation	Beschränkung auf Kindheit und Jugend	Fortbestehen nach 18. LJ
Frühkindliche Regulationsstörungen	Säuglingsalter	Ja	Nein
Bindungsstörungen	Bis 5. LJ	Ja	Nein
Ausscheidungsstörungen	5. LJ	Ja	Nein
Störung des Sozialverhaltens	Vor 10. LJ (<i>early starter</i>) oder Jugendalter	Ja (laut ICD-10), aber im Längsschnitt Vorläufer von zahlreichen Störungen im Erwachsenenalter	Nein (ICD-10)
Angststörungen	Kindesalter	Nein	Ja
Essstörungen	Ab 13. LJ	Nein	Ja
Zwangsstörungen	Kindesalter	Nein	Ja
ADHS	Kindesalter	Nein	Ja
Suchterkrankungen	Jugendalter	Nein	Ja
Bipolar affektive Störungen	Kindesalter?, Jugendalter gesichert	Nein	Ja

Jugendlicherkrankungen“ lässt sich mit modernen epidemiologischen Daten nur mehr teilweise aufrecht erhalten. Während nur wenige psychische Störungen nach heutigem Wissensstand tatsächlich auf Kindheit und Jugend beschränkt bleiben, kann eine Reihe von anderen psychischen Störungen mit Lebenszeitperspektive eine Erstmanifestation in dieser Lebensphase aufweisen (Tab. 1).

Kontinuität der Psychopathologie: Mittlerweile liegt auch eine Reihe von prospektiven Studien vor (z. B. Geller¹³, Wozniak¹⁴), die junge Menschen mit einer nach klassischen Kriterien gestellten Bipolar-I-Diagnose (BP-I) bis ins junge Erwachsenenalter begleitet haben. Laut diesen Untersuchungen zeigt sich im Längsschnitt eine eindruckliche Kontinuität der Psychopathologie sowie ein im Vergleich zu Kontrollgruppen deutlich schlechteres psychosoziales Funktionsniveau. Besonders gravierend erscheint auch der Befund, dass junge Patienten in untersuchten BP-I-Kohorten im Längsschnitt eine hohe Chronizität aufweisen: So verbrachten die Kinder in der Studie von Geller¹³ über 60 % ihrer Lebenszeit im Beobachtungszeitraum mit affektiver Symptomatik.

Zusammenfassend zeigen Verlaufsstudien also klare Befunde für junge BP-I-Patienten: Ein großer Anteil erkrankt weit vor dem 18. Lebensjahr. Die Patienten sind mit derzeit verfügbaren Diagnose-schemata erfassbar und zeigen hinsichtlich ihrer Psychopathologie eine Kontinuität ins Erwachsenenalter.

Die Tatsache, dass dieser Gruppe von jungen Patienten zumindest in Europa bisher wenig Aufmerksamkeit entgegengebracht wurde, sollte Anlass zu einer kritischen Selbstreflexion geben. Ein früher Beginn einer bipolaren Störung korreliert mit dem Auftreten einer besonders schweren Verlaufsform¹⁵. Rechtzeitige Diagnosestellung und die Verfügbarkeit von spezifischer Therapie scheint daher von besonderer Bedeutung.

Subsyndromale Fälle oder „broad phenotype“

Eine viel größere Gruppe als die beschriebenen „klassischen Fälle“ sind Kin-

der und Jugendliche, deren Psychopathologie und klinischer Verlauf weniger an das etablierte Bild einer bipolaren Erkrankung erinnert, die aber dennoch durch ihre Symptomatik hoch belastet sind und entsprechend häufig zur weiteren Abklärung an Ambulanzen oder Kliniken vorgestellt werden. Diese Kinder präsentieren sich mit einem klinischen Mischbild aus hyperkinetischen Symptomen, Reizbarkeit und Affektschwankungen ohne klar abgrenzbare Episoden. Meist wird sowohl aus der Perspektive des familiären Umfeldes als auch aus Sicht der Schule eine hohe Belastung zum Ausdruck gebracht.

Diagnostisch ist diese Gruppe von Kindern schwer einzuordnen, da sich Kriterien für Erkrankungsbilder wie ADHS, Störung des Sozialverhaltens oder bipolare Störungen stark ähneln. Als Resultat dieser Überschneidung ist sicherlich auch die hohe Rate an komorbidem Auftreten dieser Störungen zu werten, wobei zum gegenwärtigen Zeitpunkt weder das tatsächliche Vorliegen von komorbiden diagnostischen Entitäten noch eine mögliche gemeinsame pathophysiologische Grundlage als plausibler angesehen werden kann¹⁶.

Diese große Gruppe wurde als „Broad phenotype“-Patienten in viele Studien über bipolare Kinder eingeschlossen, was für die hohe Prävalenz in klinischen Populationen in den USA mitverantwort-

lich ist. Aus der Fülle an Literatur zeichneten sich zuletzt 3 Entwicklungen ab, die für die schwierige Differentialdiagnose dieser großen Patientengruppe relevant sein könnten.

BP-NOS: Manche Forschungsgruppen konzentrierten sich auf junge Patienten, die zwar abgrenzbare Episoden mit maniformer oder gemischter Symptomatik zeigen, deren Episodendauer aber nicht alle geforderten Kriterien der DSM-IV erfüllen. Diese Symptomatik wurde unter dem Namen BP-NOS (*Not Otherwise Specified*) operationalisiert und in prospektiven Längsschnittstudien untersucht. Dabei zeigen sich erste Hinweise, dass eine BP-NOS-Symptomatik gewissermaßen eine Prodromalsymptomatik für eine spätere volle Ausprägung einer bipolaren Erkrankung sein könnte, vor allem bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese¹⁷. Ein möglicher prädiktiver Nutzen der Anwendung von BP-NOS-Kriterien bei der Beurteilung von affektiver Dysregulation wird derzeit wissenschaftlich abgeklärt.

SMD: Andere Arbeitsgruppen führten 2003 Forschungskriterien für „Severe Mood Dysregulation“ (SMD) ein, um chronisch gereizte Kinder mit Problemen in der Regulation von Affekten ohne distinkte Episoden zu beschreiben. Erste vorliegende Daten geben Hinweise dar-

Tab. 2: Typische psychopathologische Merkmale bei bipolaren Störungen, die sich NICHT mit ADHS oder Störungen des Sozialverhaltens überschneiden

- Episodischer Verlauf
- Reduziertes Schlafbedürfnis
- Psychotische Symptomatik
- Gesteigertes Selbstbewusstsein, Gefühl von Großartigkeit
- Ideenflüchtigkeit oder Gedankenrasen
- Erhöhte zielgerichtete Aktivität

nach Zepf, 2009¹⁶

auf, dass es sich bei mit diesen Kriterien beschriebenen Patienten um eine völlig andere Gruppe als BP-NOS oder BP-I-Patienten handeln könnte. SMD-Kinder zeigten im Längsschnitt vergleichsweise seltener eine Progression zu einer bipolaren Erkrankung, sondern eher die spätere Entwicklung einer Angststörung oder einer unipolaren Depression. Außerdem zeigt diese Patientengruppe in bisherigen Studien weniger familiäre Häufung als BP-I oder BP-NOS-Kinder¹. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt laufen intensive Forschungsbemühungen, die die Anwendung von SMD-Kriterien (auch im Hinblick auf spezifische Therapieformen) weiter untersuchen.

TDD: Die Kategorie „Temper Dysregulation Disorder with Dysphoria“ (TDD), die 2013 in die DSM-V aufgenommen werden soll, hat relativ ähnliche Kriterien wie SMD und soll eine diagnostische Option bieten, um Kinder mit Schwierigkeiten in der Affektregulation von Kindern mit tatsächlicher bipolarer Störung abzugrenzen. Vermutlich ist die „ad-hoc“-Einführung dieser Störung als Reaktion auf die explodierenden Diagnosezahlen in den USA zu werten. Ob die Neueinführung einer Störung ohne vorangegangene Grundlagenforschung ein nützlicher Beitrag zu einem besseren Verständnis von Affektschwankungen in Kindheit und Jugend ist, wird momentan kontrovers diskutiert¹⁷.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Während sich in bevölkerungsbasierten Stichproben der letzten 3 Jahrzehnte ein relativ konstanter gemittelter Anteil von 1,8 % an bipolaren Störungen in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen zeigt, explodierten die Diagnosezahlen in klinischen Stichproben in den USA. Dieser Anstieg wurde vor allem durch eine konzeptuelle Änderung der Diagnosepra-

xis hin zum „*broad phenotype*“ verursacht. Dieser Ansatz beschreibt Kinder und Jugendliche mit einem klinischen Mischbild aus Affektschwankungen, Geiztheit und aggressivem Verhalten als „bipolar“. Obwohl die Selbstverständlichkeit dieses Schrittes aus heutiger Sicht nur mehr schwer nachvollziehbar scheint, rückte dadurch doch die große Gruppe der Kinder mit Problemen in der Affektregulation in den Mittelpunkt von Forschungsbemühungen. Diese Anstrengungen scheinen umso notwendiger, als Kriterien zur sauberen Differentialdiagnostik von Störungen wie ADHS, aggressiven Sozialverhaltensstörungen oder eben bipolaren Störungen kaum verfügbar sind. Ausdruck dieser diagnostischen Unschärfe ist die hohe Rate an Komorbidität.

Rechtzeitige Diagnosestellung: Ein früher Beginn einer bipolaren Erkrankung vor dem 18. Lebensjahr ist nach vorliegenden Daten keinesfalls eine Ausnahme, sondern zeigt sich bei mindestens einem Drittel aller Erkrankten. Wahrscheinlich bildet sich die typische Psychopathologie im Verlauf ab dem Jugendalter immer deutlicher ab. Rechtzeitige Diagnostik und spezifische Therapie sind angesichts der häufigen schweren Verlaufsformen bei jugendlicher Erstmanifestation von besonderer Bedeutung.

Auf dem Boden der aktuellen Datenlage scheint die Vergabe einer Bipolardiagnose an Kinder mit nichtepisodischer Psychopathologie nach wie vor problematisch. Forschungskriterien wie BP-NOS oder SMD werden gegenwärtig auf ihre Validität und Nützlichkeit überprüft. Die Diagnostik von jugendlichen bipolaren Störungen sollte immer beinhalten:

- **ausführliche pädiatrische Abklärung:** Labor, Stoffwechsel, Drogenscreening, strukturelle zerebrale Abklärung mittels MRI, eventuell neuropädiatrisches Konsil;

- **Familienanamnese:** Viele Studien geben Hinweise auf eine erbliche Komponente der bipolaren Erkrankung (z. B. Birmaher¹⁸, Nurnberger¹⁹);
- **Suche nach Episoden:** typische Frühsymptomatik sind episodische Stimmungsänderungen, nichtepisodische Affektinstabilität ist nach momentaner Datenlage kein Prädiktor;
- **Suche nach psychopathologischen Merkmalen,** die nur für bipolare Störungen und nicht für hyperkinetische Störungen oder Störungen des Sozialverhaltens typisch sind (**Tab. 2**);
- **Entwicklungsperspektive:** Oft ist eine diagnostische Einschätzung im Querschnitt schwierig, daher sind mehrere Kontrollvisiten zur Verlaufsbeobachtung unerlässlich; nach unspezifischer Prodromalsymptomatik kristallisiert sich erst im Längsschnitt eine „typische“ Psychopathologie heraus. ■

1 Leibenluft E, Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *Am J Psychiatry* 2011;168(2):129–42.
 2 Moreno C et al., National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(9):1032–9.
 3 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.
 4 Holtmann M et al., Bipolar disorder in children and adolescents in Germany: national trends in the rates of inpatients, 2000–2007. *Bipolar Disord* 2010; 12(2):155–63.
 5 Holtmann M et al., Prevalence of the Child Behavior Checklist-pediatric bipolar disorder phenotype in a German general population sample. *Bipolar Disord* 2007; 9(8):895–900.
 6 Volk HE, Todd RD, Does the Child Behavior Checklist juvenile bipolar disorder phenotype identify bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2007; 62(2):115–20.
 7 Dubicka B et al., Prepubertal mania: diagnostic differences between US and UK clinicians. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008; 17(3):153–61.
 8 Holtmann M, Bötte S, Poustka F, Rapid increase in rates of bipolar diagnosis in youth: “true” bipolarity or misdiagnosed severe disruptive behavior disorders? *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(4):477.
 9 Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA, Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2011 Sep; 72(9):1250–6.
 10 Kessler RC et al., Prevalence, Persistence, and Sociodemographic Correlates of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry* 2011 Dec 5.
 11 Perlis RH et al., STEP-BD Investigators. 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(9):875–81.
 12 Leverich GS et al., The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder. *J Pediatr* 2007; 150(5):485–90.
 13 Geller B, Tillman R, Bolhofner K, Zimmerman B, Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder: characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(10):1125–33.
 14 Wozniak J et al., High level of persistence of pediatric bipolar-I disorder from childhood into adolescent years: a four year prospective longitudinal follow-up study. *J Psychiatr Res* 2011; 45(10):1273–82.
 15 Birmaher B et al., Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(2):175–83.
 16 Zepf FD, Attention deficit-hyperactivity disorder and early-onset bipolar disorder: two facets of one entity? *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11(1):63–72.
 17 Axelson DA, Birmaher B et al., Course of subthreshold bipolar disorder in youth: diagnostic progression from bipolar disorder not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50(10):1001–16.e3.
 18 Birmaher B et al., Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(3):287–96.
 19 Nurnberger JJ Jr et al., A high-risk study of bipolar disorder. Childhood clinical phenotypes as precursors of major mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(10):1012–20.