

הפרעת שיבוש בוויסות מצב רוח (DMDD)

Florian Daniel Zepf, Caroline Sarah Biskup,

Martin Holtman, & Kevin Runions

מהדורה בעברית

תרגום: ד"ר אלכס גיזונטרמן

עריכה: פרופ' פז תורן



Florian Daniel Zepf

Chair and Winthrop Professor of Child and Adolescent Psychiatry, Centre & Discipline of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy; University of Western Australia. Clinical Director & Head of Department of Specialized Child and Adolescent Mental Health Services. The University of Western Australia, Perth, Australia

Conflict of interest: unrestricted awards from the American Psychiatric Association, The American Psychiatric Institute for Research and Education, and AstraZeneca (the Young Minds in Psychiatry Award). Research support from the German Federal Ministry for Economics and Technology,

This publication is intended for professionals training or practicing in mental health and not for the general public. The opinions expressed are those of the authors and do not necessarily represent the views of the Editor or IACAPAP. This publication seeks to describe the best treatments and practices based on the scientific evidence available at the time of writing as evaluated by the authors and may change as a result of new research. Readers need to apply this knowledge to patients in accordance with the guidelines and laws of their country of practice. Some medications may not be available in some countries and readers should consult the specific drug information since not all dosages and unwanted effects are mentioned. Organizations, publications and websites are cited or linked to illustrate issues or as a source of further information. This does not mean that authors, the Editor or [IACAPAP](#) endorse their content or recommendations, which should be critically assessed by the reader. Websites may also change or cease to exist.

© [IACAPAP](#) 2012. This is an open-access publication under the [Creative Commons Attribution Non-commercial License](#). Use, distribution and reproduction in any medium are allowed without prior permission provided the original work is properly cited and the use is non-commercial.

Suggested citation: Zepf FZ, Biskup CS, Holtman, M, Runions K. Disruptive Mood Dysregulation Disorder. In: Rey JM (ed), *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. (Edition in Hebrew: Toren P (Ed); Translation: Gizunterman A). Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2018

אף על פי שהתקפי הזעם והרוגז אינם נדירים בקרב הילדים, כשתדירותם ועוצמתם עולה על טווח הסבירות לשלב ההתפתחותי, הם מהווים אתגר להתמודדות עבור ההורים והמטפלים. רגזנות יתר היא אחת הסיבות השכיחות בגינה ילדים מופנים לשירותי בריאות הנפש (Stringairs 2011), וגם בקרב הצעירים המופנים לקבלת השירות נצפה לעתים הקושי בוויסות הרגשי-התנהגותי. סימפטומים אלה באים לידי ביטוי במספר הפרעות, כגון הפרעה מתנגדת, הפרעת קשב וריכוז, הפרעה דו קוטבית ודיכאון (Bertocci 2014, Brotman 2006, Stringairs & Goodman 2009). האבחנה החדשה- הפרעת שיבוש באיזון מצב הרוח – Disruptive mood dysregulation disorder (DMDD) (צורפה ל DSM-5 במטרה להתמודד עם המורכבות האבחנתית. האבחנה DMDD ספגה ביקורת בקרב הרופאים, החוקרים ובאמצעי התקשורת. עם זאת מתווספות ההוכחות לכך שמדובר בהפרעה בעלת אטיולוגיה נפרדת, מהלך התפתחותי שונה ובנוסף קיים הבדל ניירו ביולוגי בין DMDD להפרעה דו קוטבית של הילדות, הפרעת קשב והפרעה מתנגדת.

תמונה קלינית ואבחנה

DMDD הוכרזה כאבחנה בעקבות ההסתייגויות לגבי מתן האבחנה של הפרעה דו קוטבית בקרב ילדים. האבחנה הראשונית היתה Severe mood dysregulation (SMD). SMD תואר כפנוטיפ קליני ע"י Leibenluft et al בשנת 2003 והוגדר כעוררות ועצבנות חמורה וכרונית, ללא האפוריה והגרנדיוזיות המאפיינים הפרעה דו קוטבית. DMDD צורף ל DSM 5 על מנת לסייע במתן האבחנה למצב בו מתרחשות התפרצויות הזעם מוגזמות ביחס לטריגר, שלא תואמות את השלב ההתפתחותי ושמטרחות שלש או יותר פעמים בשבוע. מהסקירה שנעשתה עלה כי ממוצע ההתפרצויות הינו ארבע (שבוע 2016, Tufan et al). בין ההתפרצויות הילד מציג רגזנות כרונית עם כעסים, קנטרנות, איריטביליות (Stringairs, 2011). הטבלה E.3.1 מסכמת את הקריטריונים של DMDD הנכללים ב DSM 5 בפרק העוסק בהפרעות הדיכאון.

בניגוד לילדים ומתבגרים הסובלים מהפרעה דו קוטבית, הסובלים מ DMDD אינם מציגים אפיזודות מובהקות של דיכאון, מניה או היפומאניה. על פי DSM 5 האפיזודה האפקטיבית מתאפיינת בתקופה מסוימת, במהלכה מצב רוחו של האדם משתנה באופן מובהק. במקרה של מאניה משך הסימפטומים הוא שבעה ימים ובמקרה של היפומאניה הוא של ארבעה ימים. מדובר בתקופות מוגדרות ומופרדות ע"י התקופות במהלכן מצב רוח הינו תקין או כמעט תקין. בניגוד לכך, אבחנת ה DMDD מצריכה המשכיות של מצב רוח בלתי תקין. על פי DSM 5 האבחנה לא יכולה להינתן לפני גיל שש או לאחר גיל עשר. עד גיל שש, התפרצויות הזעם נחשבות כתקינות (Wakschlag et al, 2012) ואין הגדרה להתפרצות שאמורה לעורר דאגה ושאלה קלינית. לא ניתן לאבחן DMDD אצל מי שמאובחן כסובל מ ODD, הפרעה דו קוטבית או Intermittent explosive disorder.

the European Union, the German Society for Social Pediatrics and Adolescent Medicine, the Paul and Ursula Klein Foundation, the Dr. August Scheidel Foundation, the Telethon Perth Children's Hospital Research Fund (TPCHRF), and the IZKF of RWTH Aachen University, travel support from the GlaxoSmithKline Foundation. Unrestricted educational grant, travel support and speaker honoraria from Shire Pharmaceuticals; editorial fees from Co-Action Publishing (Sweden); support from the Raine Foundation for Medical Research (Raine Visiting Professorship).

Caroline Sarah Biskop
Clinic for Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany

Conflict of interest: none disclosed

Martin Holtmann
LWL-University Hospital for Child and Adolescent Psychiatry, Ruhr-University Bochum, Hamm, Germany

Conflict of interest: advisory or consultancy role for Lilly, Shire and Medice; conference attendance support or paid for public speaking by Bristol-Myers Squibb, Lilly, Medice, Neuroconn, and Shire.

Kevin Runions
Centre & Discipline of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy; School of Psychiatry & Clinical Neurosciences and School of Paediatrics & Child Health, The University of Western Australia, Perth, Australia; Telethon Kids Institute, Perth, Australia
Conflict of interest: none disclosed

אף על פי שנראה כי האבחנה היא בעלת תוקף-פנים, יש המעלים ספק בתוקפה הקליני וביעילותה. ההצדקה לאבחנה החדשה נובעת מהצורך למנוע ספקות ושימוש לרעה במתן האבחנה של הפרעה דו קוטבית בגיל הילדות. הדבר נכון במיוחד לגבי ארצות הברית. כמו כן היא מאפשרת להגדיר את הבעיה של חוסר ויסות חמור במצב הרוח (McGough, 2014). עם זאת, המושג זכה לביקורת עקב היעדר קריטריונים אבחנתיים מהימנים וממצאים מחקרניים. מה שידוע לנו על ההפרעה נובע בעיקר מהמחקרים שעסקו ב SMD. יש הטוענים כי אין מקום לצירוף DMDD ל ICD 11 ונכון יותר להוסיף לאבחנה ODD מאפיין של רגזנות כרונית (Lochman et al, 2015).

קריטריונים של DMDD על פי 5-DSM	Table E.3.1
התפרצויות זעם קשות בתגובה לגירוי שגרתי: בממוצע לפחות שלוש פעמים בשבוע התפרצויות הזעם אינו תואמות לגיל ההתפתחותי בין ההתפרצויות מצב הרוח נשאר כעוס או רגזני למשך רוב היום כמעט מדי יום	
הסימפטומים מתחילים לפני גיל 10	
הסימפטומים נמשכים לפחות 12 חודשים	
תקופת היעדר סימפטומים לא תעלה על שלשה חודשים	
גילו של הילד הוא בין 6 ל 18.	
הסימפטומים באים לידי ביטוי לפחות בשני תחומים (בית, בית ספר, מפגשים חברתיים) והם קשים בלפחות אחד מהם	
הסימפטומים אינם מוסברים ע"י מצב רפואי אחר, ואינם מהווים ביטוי של שימוש בחומרים, לא מתקיימים למשך יותר מיממה קריטריונים של אפיזודה מאנית או היפומאנית, הסימפטומים אינם מתרחשים במהלך אפיזודת דיכאון בלבד.	

מספר חוקרים השתמשו ב Child Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach, 1991) על מנת לתאר פנוטיפ מסוים, תוך הדגמת החפיפה הרחבה של ההתנהגויות המתוארות ב DMDD וב Severe Mood Dysregulation

(e.g., Diler et al, 2009; Holtmann et al, 2008; Volk & Todd, 2007). הפנוטיפ של "חוסר ויסות" על פי ה CBCL מורכב מתערובת של בעיות חמורות בוויסות ההתנהגותי והאפקטיבי, כולל רגזנות, אגרסיביות, התפרצויות, עוררות יתר ולבילות אפקטיביות. מאפיין נוסף של הפנוטיפ הוא ערכים קיצוניים בסולמות חרדה/דיכאון, הפרעות קשב והתנהגות תוקפנית. חקר תבנית זו תרם רבות להבנת ה-DMDD.

אפידמיולוגיה

רוב המידע לגבי DMDD מקורו במחקרים על SMD אף על פי שקיים פער בגיל המקסימלי להופעת ה DMDD (בגיל 10) ל SMD (בגיל 12). מחקר אורך מצביע על כך ש 97% מהצעירים שענו על הקריטריונים של SMD עוברים גם על הקריטריונים של DMDD. לא היתה חפיפה רק בין אלה שלא עמדו בקריטריון הגיל המקסימלי להופעת ההפרעה (גיל 10 או 11). (Deveney et al. 2015). לציין ש SMD מצריך סימני עוררות יתר, בזמן שה DMDD אינו מחייב נוכחותם של סימנים אלה ובנוסף,

רגזנות חמורה היא אחת מהסיבות השכיחות ביותר לפנייה לשירותי בריאות הנפש

מאפשר במקביל לתת אבחנה של ADHD . בקרב ילדי ארצות הברית , בני שש, ללא הבדל בין מין וגזע, הוערכה שכיחות ה DMDD במשך שלשה חודשים והיא עומדת על 8.2% . (Dougherry et al, 2014)

Copeland et al(2013) ערכו מחקר על אוכלוסייה רחבה של ילדים בגילאי טרום בית ספר ובית ספר. במשך שלושת חודשי המעקב, כמעט מחצית מהילדים בגילאי בית ספר הציגו התפרצויות זעם חמורות. לאחר שנלקח בחשבון קריטריון התדירות, השכיחות ירדה ל-6%, 7% כשבנוסף נלקח בחשבון קריטריון של משך, השכיחות ירדה ל 1.5-2.8% כשכל הקריטריונים של DMDD נלקחו בחשבון, שכיחות ההפרעה עמדה על בערך 1%.

על פי המחקרים בהם נעשה שימוש ב "dysregulation profile" CBCL ניתן להשוות שכיחויות שונות: 1-2% באוכלוסיית הילדים הכללית (Holtmann et al, 2007; Volk & Todd, 2007) , 6-7% (Hudziak et al, 2005, al, 2007 בקרב ילדים המטופלים במרפאות בריאות הנפש, ו 13-20% בילדים עם ADHD (Holtmann et al, 2008) .

מהלך ותוצאות

מספר מחקרים בחנו את המשכיות ה DMDD לאורך הזמן. ההפרעה הינה יציבה יותר כשמאובחנת בגיל הילדות לעומת גיל ההתבגרות. מעל 80% מהילדים אשר ענו על הקריטריונים של DMDD בגיל 9 , ענו על הקריטריונים גם בגיל 6 (Dougherry et al, 2016) . לעומת זאת, מבין 200 מתבגרים שאובחנו כסובלים מ SMD, פחות ממחצית ענו על הקריטריונים של ההפרעה בהמשך המעקב. (Deveney et al, 2015)

הילדים שאובחנו כסובלים מ DMDD בגיל 6, הם בסיכון לפתח דיכאון ו ADHD בגיל 9 . כמו כן, לילדים אלה סיכון מוגבר לסבול מקשיים התנהגותיים (Doughtetty et al, 2016) . DMDD בגיל הילדות לעתים מנבא בעיות בקשרים החברתיים, דחייה, נטייה להתקרבות ותגובות אלימות. (Dougherry et al, 2016) . אבחון ההפרעה בגיל ההתבגרות המאוחר (גילאים 10-16 מנבא מספר השלכות אפשריות בקרב המבוגרים –צעירים. (Copelad et al, 2014) , בהשוואה לצעירים ללא רקע פסיכיאטרי או עם הרקע אך ללא האבחנה של DMDD, אלה הסובלים מ DMDD הינם בסיכון לפתח בעיות קשות כגון הפרעות נפשיות, מחלות מין, שימוש בניקוטין, מעצרים ע"י המשטרה, עוני, היעדרויות מבית ספר ונשירה ממסגרת הלימודים .

אף על פי שהאבחנה DMDD נוצרה בעקבות המחקרים על הפרעה דו קוטבית , הסובלים מההפרעה אינם מציגים סיכון מוגבר להתפתחות הפרעה דו קוטבית, (Brotman et al, 2009; Stringairs et al, 2006) (Krieger et al, 2013) . נתון זה מסביר את מיקומה של ההפרעה ב DSM5 בפרק העוסק בהפרעות הדיכאון . הדבר נתמך גם ע"י המחקרים המציגים כי הילדים הסובלים מהתקפי מזג קשים, לעתים רחוקות מציגים סימני הפרעה דו קוטבית (Roy et al, 2013, Mikita & Stringaris) . באופן דומה ה SMD נקשר לסימני החרדה והדיכאון המופיעים בגילאים המבוגרים . הפרעה דו קוטבית פחות שכיחה במשפחות של ילדים עם SMD מאשר במשפחות עם הפרעה דו קוטבית (Brotman et al, 2007; Leibenluft, 2011) . במעקב של שנתיים אחר צעירים עם SMD אפיזודות מניות או היפומניות נמצאו בשכיחות נמוכה בהשוואה לסובלים מהפרעה דו קוטבית (Stringairs et al, 2010) .

מעקב לאורך זמן אחר הילדים שאותרו על פי הקריטריונים של ה- CBCL כבעלי פנוטיפ של בעיית וויסות, מצביע על כך שבהיותם מבוגרים צעירים הינם בסיכון גבוה לשימוש בחומרים, להפרעה בהתנהגות ובמצב רוח, למחשבות וניסיונות אובדניים. לא נצפה סיכון מוגבר לפתח הפרעה דו קוטבית. תוארה לקות בתפקוד הכללי (Althoff et al, 2010; Jucksch et al, 2011)

ה- CBCL יכול לסייע באיתור מטופלים עם בעיות אפקטיביות קשות. ערכים גבוהים בסולם הממצאים יכולים לנבא תחזית שלילית כגון שימוש בחומרים, אובדנות, פגיעה תפקודית (Holtman et al, 2011; Jucksch et al, 2011)

הערכה ואבחנה מبدלת

כפי שהוזכר במבוא, סימני ליבה של האבחנה החדשה הם רגזנות והתפרצויות הזעם. אך אלה אינם ספציפיים מאחר ומופיעים במספר הפרעות נוספות כגון הפרעה דו קוטבית, הפרעת קשב והפרעה מתנגדת.

DMDD לעתים אף מתקיים במקביל להפרעה נוספת. כך לדוגמה, על פי מחקרו של Copeland (2013) אבחנה פסיכיאטרית נוספת מתקיימת אצל 63 עד 92 אחוזים מהמאובחנים כסובלים מ-DMDD.

Fristad ועמיתיו (2016) הראו חפיפה בנתונים דמוגרפיים וקליניים עם הסובלים מהפרעה דו קוטבית NOS. לאור זאת האבחון והאבחנה המבדלת של DMDD בקרב הילדים הינה מאתגרת. על פי הסקירה של Tufan (2016) הגיל הממוצע של הופעת ההפרעה הינו 4.9 שנים. אותה סקירה מעלה סוגיית הקושי האבחנתי בכך שמביאה נתון לפיו אין הסכמה בין המטפלים לגבי האבחנה בקרב 20 אחוז מהמטופלים. הסיבות השכיחות לאי ההסכמה הן סביב השאלה, האם אכן הסימפטומים מתקיימים ביותר ממסגרת אחת והאם רגזנות ומצב רוח ירוד נמשכים גם בין התקפי הזעם. הסיבות הנוספות לחלוקי הדעות היו: שכיחות ההתפרצויות, חומרתן ומשכן. על פי Holtmann (2016) מקבץ של חמישה נושאים מתוך השאלון Strengths and Difficulties יכול לשמש כבדיקת סקר תקפה.

DMDD והפרעה דו-קוטבית

אבחון הפרעה דו קוטבית אצל ילדים ומתבגרים הסובלים מרגזנות כרונית, אך ללא אפיזודות נבדלות של מאניה הינו שנוי במחלוקת. הלבטים אינם נשארים רק ברובד התאורטי. הרחבת האוכלוסייה המתאימה לאבחנה מביאה להשלכות דרמטיות בעבודה הקלינית. כך למשל, בארצות הברית בין 1993 ל 2003 מספר המבוגרים שאובחנו כסובלים מהפרעה

מיהם הילדים עם הפרעה בוויסות מצב הרוח?

ילדים עם התפרצויות זעם זה לא דבר חדש. התבוננות בגישת אבחון המסורתית מעוררת מחשבה. אף על פי שאין הבדל ניכר בשכיחות ADHD בקרב ילדים הסובלים מהפרעה דו קוטבית לעומת אלה הסובלים מהפרעה בוויסות מצב הרוח (60.6% ו 86.7%), פי שתיים השכיחות של הפרעה מתנגדת בקרב הילדים עם הפרעה בוויסות מצב הרוח (39.4% ו 83.3%). [...] אם נתייחס אל ילדים עם אבחנה של הפרעה בוויסות מצב הרוח כאל ילדים הסובלים משילוב של ADHD עם הפרעה מתנגדת, נגיע למסקנות משמעותיות. כך למשל, מחקרי מעקב אינם מצביעים על עליה בשכיחות ההופעה של הפרעה דו קוטבית בקרב הילדים הסובלים מ-ADHD והפרעה מתנגדת, אך מנבאים את התפתחותה של הפרעת התנהגות, ובהמשך התנהגות אנטי סוציאלית ושימוש בחומרים (Carlson, 2007).

דו קוטבית הוכפל, ובין הצעירים מתחת לגיל 20 המספר עלה פי 40. (Blader & Carlson, 2007; Moreno et al, 2007) שניו זה מלווה בעליה משמעותית במתן מרשמים לתרופות אנטי פסיכיות לצעירים (Olson et al 2006).

מחקרים מצביעים על כך שהרחבת המושג של הפרעה ביפולרית בארה"ב עשוי להסביר זאת. לדוגמה, (James et al 2014). ציינו הבדל של פי 70 בשחרורים מאשפוז עם אבחנה של הפרעה דו קוטבית בארצות הברית ובממלכה המאוחדת, מה שמצביע על השוני בגישות האבחנתיות.

על פי ההנחיות הקליניות של British National Institute for Health and Clinical Excellence, האבחנה של הפרעה דו קוטבית בילדים יכולה להינתן בתנאי שתוארה אפיזודה העונה על כל הקריטריונים הנדרשים של אפיזודה מאנית או היפומאנית כולל משך ותדירות (Baroni et al, 2009).

אם כך האבחנה של הפרעה דו קוטבית לא אמורה להינתן לפני גיל ההתבגרות בהעדר אפיזודות של שינוי משמעותי במצב רוח, מלווה בשינוי התנהגותי וקוגניטיבי. על פי הגישה המסורתית ושל DSM-5 הפרעה דו קוטבית יכולה להיות מאובחנת לפני גיל ההתבגרות, אך מדובר במצב נדיר. שכיחותה עולה במתבגרים וביטויה כמעט זהים לסימנים אצל המבוגרים.

DMDD והפרעות התנהגות

רגזנות והתפרצויות הזעם מאפיינים מספר אבחנות, ולכן ישנם חוקרים הטוענים שלא קיימת הבחנה ברורה בין הפרעת התנהגות, הפרעה מתנגדת ו DMDD (Axelson 2013)

התומכים בגישה זו טוענים שהאבחנה של הפרעה דו קוטבית לעתים ניתנת בטעות ולפעמים מאובחנת כנלווית להפרעת קשב. (Biederman et al, 1998). אכן קיימת חפיפה בסימנים בין הפרעה דו קוטבית בילדים ומתבגרים להפרעת קשב וריכוז, כפי שניתן לראות באיור E.3.1 (Zepf 2009). אך רגזנות בהפרעה דו קוטבית הינה אפיזודית ואילו ב DMDD הינה כרונית.

יש הדוגלים באי הכללתה של האבחנה החדשה ב-ICD11 (Lonchman et al, 2015). הצעתם היא להסתפק באבחנה של הפרעה מתנגדת ולהוסיף לה מאפיין של רגזנות או נרגנות כרונית. רעיון זה נתמך בממצאים לפיהם 92 אחוז מהילדים בגילאים 6-12 העונים על הקריטריונים של DMDD עונים גם על הקריטריונים של הפרעה מתנגדת. 66 אחוז מהילדים הסובלים מהפרעה מתנגדת עונים גם על הקריטריונים של DMDD (Mayes et al, 2016)

על פי (Deveney et al 2015), 80 אחוז מהמתבגרים הסובלים מ Severe Mood Dysregulation עומדים בקריטריונים של הפרעה מתנגדת או הפרעת קשב וריכוז. עם זאת ישנם נתונים לפיהם החפיפה בין הפרעה מתנגדת ל DMDD עומדת רק על 55 אחוז וה DMDD מנבא לקות חמורה יותר לעומת הפרעה מתנגדת (Dougherty et al, 2014).



הקליקו על התמונה כדי לצפות בסרטון קצר עם אלן ליבנפלוט (Ellen Leibenflut, MD) על הפרעה דו-קוטבית בילדים המסכמת את הקשר בין רגזנות כחנית ובעיות כחניות בוויסות מצב-רוח, וכיצד בעיות אלו שונות מהפרעה ביפולרית בילדים

אטיולוגיה וגורמי סיכון

הספרות המחקרית לגבי הגורמים ההתפתחותיים של DMDD נמצאת בראשיתה. Dougherty et al (2014) בדקו מנבאים אפשריים בגיל 3 להופעת הפרעה בגיל 6. ממחקרם עלה כי רק המזג הסוער "temperamental surgency" (שילוב של פעלתנות רבה, חיפוש החיזוק, רמת ביישנות נמוכה ואימפולסיביות) ושימוש בחומרים ע"י ההורים יכולים לנבא הופעת DMDD בגיל 6.

מחקר אחד הראה שבקרב בעלי פנוטיפ של קושי בוויסות על פי CBCL ישנן רמות גבוהות יותר של אלבומין וחלבון C Reactive, מה שמעלה את ההשערה לקיומה של רגישות דלקתית (Holtman et al, 2013).

עד כה מספר מועט של מחקרים עסק בגורמים משפחתיים, סוציאליים או סביבתיים אחרים העלולים להיות מעורבים בהתפתחותה של הפרעה. הסקירה של Tufan et al (2016), הראתה כי למעל משלושת רבעי המאובחנים עם DMDD ישנו רקע נפשי בקרב ההורים הכולל דיכאון (56%), הפרעת קשב (25%) או הפרעת חרדה (17%).

על אף שנמצא הקשר בין דיכאון אצל האם לרגזנות אצל הילדים הסובלים מהפרעה מתנגדת (Krieger et al, 2013), לא נמצאה עדות המקשרת בין DMDD לדיכאון או הפרעה נפשית אחרת אצל ההורים (Axelson et al, 2012).

הוריהם של הילדים עם DMDD נמצאו יותר עוינים וביקורתיים בקשר עם ילדיהם, אך יתכן והדבר נובע מתהליך דו כיווני (Dougherty et al, 2014). כמו כן עלה מהמחקר כי קיימת השפעה לשימוש בחומרים אסורים ע"י ההורים. לילדים עם DMDD שכיחות נמוכה יותר של אחד ההורים עם הפרעה דו קוטבית, לעומת הילדים שאובחנו כסובלים מהפרעה דו קוטבית NOS (Fristad et al, 2016).

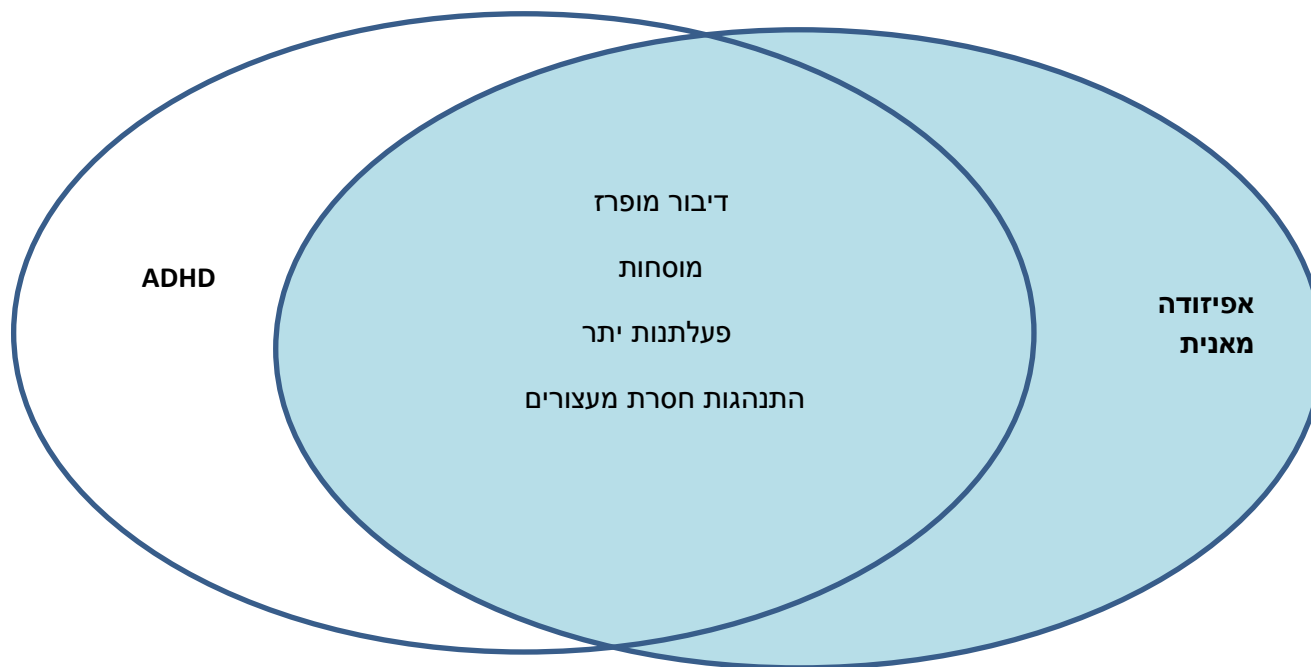
נתון ידוע הוא שטראומה מפגיעה על ידי אדם או מחשיפה לאירוע טראומתי נמצאת בקורלציה לחוסר ויסות אפקטיבי (Dvir et al, 2014). עם זאת, טרם נעשו המחקרים על הקשר בין הטראומה, התעללות או הזנחה לסיכון לפתח DMDD. התעללות והזנחה עלולים לגרום להתפתחות שינויים אפקטיביים הנצפים ב SMD ו DMDD (Leibenluft & Stoddard, 2013), אך טרם נבדק האם יש להם תפקיד ספציפי בהתפתחות DMDD. ברור כי קיים הצורך בהמשך המחקר על הגורמים להתפתחות הפרעה.

היבט קוגניטיבי וסוציו-אפקטיבי

מתקיים מחקר פורה על עיבוד המידע החברתי והרגשי, תהליך הוויסות הרגשי והמנגנון הניורו-ביולוגי העומדים מאחורי ה SMD, במיוחד בהשוואה להפרעות אחרות כגון הפרעה דו קוטבית. מחקרים רבים מתמקדים בבחינת התגובה למסרים טעונים רגשית, המועברים בעיקר על ידי הבעות פנים. הסובלים מ SMD והפרעה דו קוטבית חולקים מאפיינים משותפים של ליקוי ביכולת לעבד מידע אפקטיבי. פענוח הבעות הפנים זיהוי הרגשות הינם פחות מדויקים יחסית לאוכלוסייה הבריאה. קיימים נתונים על הקושי בזיהוי במיוחד של הבעות פנים מאיימות (Hommer et al, 2014). על פי Thomas et al (2013) בדיקת F-MRI בקרב הסובלים מה SMD, הראתה שבחשיפה לפנים מפחידות ישנם הבדלים בהפעלה של תאי עצב באזורים הבאים: Posterior cingulate cortex, Posterior insula,

איור 3.1.E. חפיפה בין אפיזודה מאנית ל- ADHD

סימפטומים של ADHD ב-DSM-IV יכולים להימצא גם באפיזודה מאנית.



מקור: Zepf, 2009. אדפטציה ברשות מ-2007, Wingo & Ghaemi, הוצאת Physicians Postgraduate, Journal of Affective Disorder, 73:211-221, 2003, Kent & Craddock-I Press, ברשות מ-Elsevier.

Inferior parietal lobe. מחקרים עתידיים צריכים לבדוק האם מדובר בממצאים הספציפיים ל DMDD/ SMD או שמדובר בממצאים השייכים להפרעות הנלוות כגון הפרעה מתנגדת.

בהשוואה לסובלים מהפרעה דו קוטבית, בקרב הסובלים מ DMDD מתוארת ירידה בגמישות הקוגניטיבית כפי שהודגם במשימת היפוך (Adelman et al, 2012) וירידה בעכבות מוטורית. (Deveney et al, 2012). מאפיינים אלה קיימים גם ב ADHD, כך שהחפיפה הזו עשויה להסביר את המצאותם. (Uran & Kilic, 2015).

בשלב זה נוכל לסכם ולומר שהמנגנונים המוחיים העומדים מאחורי המצב התקין, חוסר יסוּת במצב רוח וההפרעה הדו קוטבית הם שונים ולשוני זה יכולה להיות משמעות בהתערבות התרופתית.

טיפול

מאחר ו DMDD היא אבחנה חדשה, הניסיון הקליני הוא מועט. הנתונים הקיימים מגיעים ממחקרים אודות הטיפול בקשיי יסוּת, הפרעה מתנגדת ודיכאון (Roy et al, 2014).

טיפול התנהגותי

Scott and O'Connor (2012) חקרו את ההשפעה של הדרכת הורים וטיפול קוגניטיבי- התנהגותי על ילדים בגילאים 4-6 שסבלו מקושי בוויסות הרגשי (רגזנות או התנהגות פוגענית) כחלק מהפרעה מתנגדת, לעומת ילדים שסבלו מהפרעה מתנגדת ללא המרכיב של הקושי בוויסות. אף על פי שהילדים היו קטנים מדי בשביל למלא את הקריטריונים של DMDD המחקר הציג תגובה משמעותית יותר לטיפול ולשינוי בהורות בקרב הילדים שסבלו מקושי בוויסות.

טיפול תרופתי

לאור השילוב התדיר של DMDD עם ADHD נחקר הטיפול בממריצים (Posner et al, 2014). ניתן לשקול תרופות לשיפור מצב הרוח ולהפחתת הרגזנות שלא נמצאות בהתוויה. נעשה שימוש בתכשירים אנטי פסיכוטיים של הדור השני, כמו ריספרידון. טיפול בליתיום שניתן בסמיות כפולה אצל המאושפזים עקב קשיי יסוּת, הדגים כי לא הושג שיפור (Dickstein et al, 2009). Krieger ועמיתיו (2011) דיווחו על ממצא של ירידה ברגזנות במחקר פתוח שבחן טיפול על ידי ריספרידון. Carlson et al (2010) פירסם תוצאות דומות. ממצאים אלה תואמים את המידע על כך שריספרידון יכול לצמצם התנהגות תוקפנית ורגזנות בגילאים הצעירים. עם זאת, צריך לנהוג במשנה זהירות לאור האפשרות של הופעת תופעות לוואי קשות בגילאים הצעירים בתגובה לתכשירים אנטי פסיכוטיים וגם לאור העובדה שלא מדובר בטיפול ייעודי ל DMDD. מחקרים מקדימים בקרב המתבגרים הסובלים מהפרעת התנהגות או הפרעה מתנגדת עם סימפטומים של DMDD הדגימו ירידה בסימפטומים בעקבות הטיפול ב Divaloprex הנפוץ



Facts for Families

הקלק על התמונה כדי לגשת ל"עובדות עבר משפחות" על DMDD

כטיפול להפרעה דו קוטבית (Donovan et al , 2000). הערכות מצב עם הילד והוריו וכן ניטור תופעות הלוואי הינם הכרחיים במקרה של טיפול בתכשירים אלה.

התערבויות נוספות

הגישה ההסברתית הינה שימושית מאוד. רופאים, מורים וההורים צריכים לעבוד בשיתוף על מנת לתת מענה לצרכיו המיוחדים של הילד (ע"י סיוע עקבי, תמיכה בכיתה, הארכת זמן במבחנים וכו'). המורים צריכים להיות ערניים לתופעות הלוואי של הטיפול התרופתי. המטופלים ובני משפחותיהם צריכים לקבל מידע אודות ההפרעה, לקויות וסימפטומים נלווים, ודרכי ההתמודדות. אנשי מקצוע צריכים לתת הנחיות גם לגבי שינוי אורח חיים ולהקנות כלים, כגון זיהוי הגורמים להתפרצויות ושיטות להתמודדות עם ההתפרצויות.

בראש סדר העדיפויות נמצאת ההכנה להתמודדות עם מצבי חירום כגון התנהגות אובדנית או איבוד שליטה קיצוני. יש מקום לשקול הדרכת הורים וטיפול משפחתי מאחר ורבים מהילדים מגיעים ממשפחות מורכבות, ללא הרגלי תקשורת מפותחים. במידה ואחד ההורים סובל ממחלה נפשית ניתן לשקול להפנותו להערכת מצבו. הטיפול הרב מקצועי הוא השאיפה, אך במדינות רבות הדבר אינו מתאפשר ולכן על הרופא מוטל התפקיד ההסברתי ועליו להיעזר בצוות המורים, במשפחה המורחבת ובגורמי תמיכה אחרים.

מ. היה בן שבע וחצי כשהוריו החלו לדאוג בגלל התפרצויות הזעם שלו, שהתרחשו בתדירות גבוהה ובתגובה לגירוי לא משמעותי כגון ויכוח עם אחותו הגדולה על ערוץ הצפייה בטלוויזיה. ההתפרצויות הסלימו בתדירותן ובעוצמתן ולוו באלימות כלפי חפצים וחבריו לכיתה. בין ההתפרצויות מצב רוחו היה ירוד. יום אחד הוא שיתף את חבריו והוריו במחשבה על מה יקרה אם לא יחיה יותר. חבריו תהו מדוע הוא תמיד עצבני ורגזני, כשגירויים קלים מביאים אותו לתגובות תוקפניות. ההתפרצויות התרחשו בממוצע 3-4 פעמים בשבוע, עם עליה בתדירות במשך הזמן. בעקבות המעורבות בקטטות ההורים הוזמנו לבית ספר לדון במצבו. קודם לכן, מ. הגיע להערכה במרפאה קהילתית עקב החשד כי סובל מ ADHD. התהליך האבחוני נגרר זמן רב, בין היתר בשל חוסר שיתוף הפעולה. אובחן כסובל מ DMDD. על פי האנמנזה שנלקחה מההורים והמורים נשלל מצב דיכאוני והפרעת התנהגות. עקב התדירות הגבוהה של ההתפרצויות הוחל טיפול תרופתי בריספרידון. בנוסף החל לקבל פסיכותרפיה התנהגותית ע"י פסיכולוג, על מנת לאתר את הגירויים להחמרה במצב רוח ולהתפרצויות וכן על מנת לפתח מיומנויות להתמודדות עם מצבים טעונים. מ., הוריו והצוות המטפל נפגשו עם מוריו על מנת לפתח תוכניות למניעת ההתפרצויות ודרכי ההתמודדות עמן (הפסקות יזומות, זיהוי והמנעות מטריגרים, דרכי התמודדות עם מצבים מלחיצים). התדירות והעוצמה של ההתפרצויות פחתו בהדרגה, מ. שיפר את שיתוף הפעולה שלו בטיפול ואובחן כסובל מ ADHD. הוחלט על טיפול במטילפנידט, אשר הביא לשיפור ביכולותיו הלימודיות ובהמשך גם למיתון התפרצויות הזעם. כעת מ. מטופל במטילפנידט בלבד. הטיפול בריספרידון הופסק כעבור כשישה חודשים. הטיפול בהפרעת הקשב צריך להימשך, אך בעיות הקשורות לוויסות מצב הרוח השתפרו באופן ניכר.

סיכום

בהיעדר ממצאי מחקר, הטיפול ב DMDD מתבסס על ניסיון קליני או דיווחים מועטים על הטיפול בהתנהגות מסוימות כגון תוקפנות מתמשכת או התפרצויות זעם. העיקרון של

הטיפול הוא שחשוב יותר להימנע מגרימת נזק, מאשר להביא תועלת, (Roy et al, 2014)
(Tourian et al, 2015)

נסכם את הדברים במספר המלצות:

- הערכה מדוקדקת של הגורמים האפשריים למצב, כולל הזנחה ופגיעה בילד.
- התמודדות עם הגורמים העלולים להביא להפרעה או להמשכיותה, ע"י טיפול קוגניטיבי התנהגותי, הדרכת הורים, מתן מידע לילד ומשפחתו, תמיכה למשפחה, העברת למסגרת חוץ ביתית אם הילד בסיכון.
- טיפול משפחתי כאשר היחסים בין בני המשפחה הם מעוררים.
- הדרכה ותמיכה למורים.
- טיפול בהפרעת קשב במידה ובולטים סימפטומים של ההפרעה.
- לשקול טיפול בתרופות אנטי פסיכוטיות ודפלט, במידה ואין תגובה לאמצעים אחרים.
- בקרב הסובלים מהפרעת קשב, הטיפול במטילפנידט יכול להוריד את רמת התוקפנות והתפרצויות הזעם. ריספרידון ודפלט יכולים להועיל, אך השימוש בהם צריך להיעשות תוך משנה זהירות.
- על אף הקשר להפרעת הדיכאון, לא נמצאה תועלת מטיפול בתכשירים נוגדי דיכאון.
- לאור תופעות לוואי האפשריות, לבחון את משך הזמן הנחוץ לטיפול התרופתי.
- ברוב המקרים השילוב של הטיפול התרופתי עם טיפול קוגניטיבי התנהגותי והדרכת הורים, מביא לתוצאות מיטיבות יותר.

מסרים עיקריים:

1. DMDD היא אבחנה שימושית לילדים עם רגזנות קשה ומתמשכת. מצב זה יכול להשתייך לדיכאון.
2. הסובלים מרגזנות קשה ומתמשכת נבדלים מהסובלים מהפרעה דו קוטבית על ידי מהלך ההפרעה, הרקע הנפשי במשפחתי ומספר מאפיינים נירור-פסיכולוגיים.
3. האבחנה של הפרעה דו קוטבית צריכה להינתן רק לילדים עם אפיזודה ברורה של מאניה, במהלכה מצב הרוח וההתנהגות צריכים להיות שונים מהרגיל.
4. חסר ידע מחקרי לצורך המלצות טיפוליות.

מסקנות

גם אם האבחנה DMDD לא תעמוד במבחן הזמן, ילדים ומתבגרים עם רגזנות מתמשכת, סובלים מלקויות ולעתים מתאשפזים. הרופאים מודעים לכך שרבים מילדים אלה הם בעלי רקע משפחתי מורכב, העלול לכלול בין היתר נטישה, הזנחה, אלימות. עם זאת לעתים רקע זה לא נלקח בחשבון בסיווג האבחנותי ובמחקרים. המורכבות האבחנתית נובעת גם מהקושי להבחין באם המקור לביטוי ההתנהגותי הוא ביולוגי או משפחתי ומהי ההשפעה ההדדית בין שני גורמים אלה.

• יש לכם שאלות?

• הערות?

לחצו כאן על מנת לעבור לעמוד הפייסבוק של הספר כדי לחלוק את השקפותיכם על הפרק עם קוראים אחרים, לשאול שאלות את כותבי הפרק או את העורך, ולהעיר הערות.

מקורות

- Achenbach TM (1991) *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Adleman NE, Fromm SJ, Razdan V et al. (2012) Cross-sectional and longitudinal abnormalities in brain structure in children with severe mood dysregulation or bipolar disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied Disciplines* 53:1149-1156
- Althoff RR, Verhulst FC, Rettew DC et al (2010). Adult outcomes of childhood dysregulation: a 14-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 49: 1105-1116
- Axelson D (2013) Taking disruptive mood dysregulation disorder out for a test drive. *The American Journal of Psychiatry* 170:136-139
- Biederman J, Klein RG, Pine DS et al (1998) Resolved: mania is mistaken for ADHD in prepubertal children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 37:1091-1096
- Blader JC, Carlson GA (2007). Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent and adult inpatients, 1996-2004. *Biological Psychiatry* 62:107-114
- Brotman MA, Kassem L, Reising MM et al (2007). Parental diagnoses in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *American Journal of Psychiatry* 164:1238-1241
- Brotman MA, Rich BA, Guyer AE et al (2010). Amygdala activation during emotion processing of neutral faces in children with severe mood dysregulation versus ADHD or bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 167:61-69
- Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA et al (2006). Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biological Psychiatry* 60: 991-997
- Carlson GA, Potegal M, Margulies D et al (2010). Liquid risperidone in the treatment of rages in psychiatrically hospitalized children with possible bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 12:205-212
- Carlson GA (2007). Who are the children with severe mood dysregulation, a.k.a. "Rages"? *American Journal of Psychiatry* 164:1140-1142
- Copeland WE, Angold A, Costello EJ et al (2013). Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-5 proposed disruptive mood dysregulation disorder. *The American Journal of Psychiatry* 170:173-179
- Axelson D, Findling RL, Fristad MA et al (2012). Examining the proposed disruptive mood dysregulation disorder diagnosis in children in the Longitudinal Assessment of Manic Symptoms study. *Journal of Clinical Psychiatry* 73:1343-1350.
- Baroni A, Lunsford JR, Luckenbaugh DA et al (2009). Practitioner review: the assessment of bipolar disorder in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 50:203-215
- Bertocci MA, Bebko G, Olino T et al (2014). Behavioral and emotional dysregulation trajectories marked by prefrontal-amygdala function in symptomatic youth. *Psychological Medicine* 44: 2603-2615.
- Dougherty LR, Smith VC, Bufferd SJ et al (2014). DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder: correlates and predictors in young children. *Psychological Medicine* 44:2339-2350
- Dougherty LR, Smith VC, Bufferd SJ et al (2016). Disruptive mood dysregulation disorder at the age of 6 years and clinical and functional outcomes 3 years later. *Psychological Medicine* 46:1103-1114
- Dvir Y, Ford JD, Hill M, Frazier JA (2014). Childhood maltreatment, emotional dysregulation, and psychiatric comorbidities. *Harvard Review of Psychiatry* 22: 149-161
- Fristad MA, Wolfson H, Algorta GP et al (2016). Disruptive mood dysregulation disorder and bipolar disorder not otherwise specified: Fraternal or identical twins? *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology* 26:138-146.
- Holtmann M, Becker A, Banaschewski T et al (2011b). Psychometric validity of the Strengths and Difficulties Questionnaire-Dysregulation Profile. *Psychopathology* 44: 53-59
- Holtmann M, Bolte S, Goth K et al (2007). Prevalence of the Child Behavior Checklist-pediatric bipolar disorder phenotype in a German general population sample. *Bipolar Disorders* 9:895-900
- Holtmann M, Bölte S, Poustka F (2008). Rapid increase in rates of bipolar diagnosis in youth: "true" bipolarity or misdiagnosed severe disruptive behavior disorders? *Archives of General Psychiatry*, 65:477-477
- Holtmann M, Buchmann AF, Esser G et al (2011a). The Child Behavior Checklist-Dysregulation Profile predicts substance use, suicidality, and functional impairment: a longitudinal analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52:139-147

- Copeland WE, Shanahan L, Egger H, et al (2014). Adult diagnostic and functional outcomes of DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder. *American Journal of Psychiatry* 171: 668-674
- Deveney CM, Connolly ME, Jenkins SE et al (2012). Neural recruitment during failed motor inhibition differentiates youths with bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Biological Psychology* 89:148-155.
- Deveney CM, Hommer RE, Reeves E, et al. (2015). A prospective study of severe irritability in youths: 2- and 4-year follow-up. *Depression & Anxiety* 32:364-372
- Dickstein DP, Towbin KE, Van Der Veen JW et al (2009). Randomized double-blind placebo-controlled trial of lithium in youths with severe mood dysregulation. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 19:61-73.
- Diler RS, Birmaher B, Axelson D et al (2009). The Child Behavior Checklist (CBCL) and the CBCL-bipolar phenotype are not useful in diagnosing pediatric bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 19:23-30
- Donovan SJ, Stewart JW, Nunes EV et al (2000). Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. *American Journal of Psychiatry* 157:818-820
- Krieger FV, Pheula GE, Coelho R et al (2011). An open-label trial of risperidone in children and adolescents with severe mood dysregulation. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 21:237-243
- Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE et al (2003). Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *American Journal of Psychiatry*, 160:430-437
- Leibenluft E, Stoddard J (2013). The developmental psychopathology of irritability. *Development and Psychopathology* 25:1473-1487
- Lochman JE, Evans SC, Burke JD et al (2015). An empirically based alternative to DSM-5's disruptive mood dysregulation disorder for ICD-11. *World Psychiatry* 14:30-33
- McGough JJ (2014) Chronic non-episodic irritability in childhood: Current and future challenges. *American Journal of Psychiatry* 171:607-610
- Mayes SD, Waxmonsky JD, Calhoun SL et al (2016). Disruptive mood dysregulation disorder symptoms and association with oppositional defiant disorder and other disorders in a general population child sample. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 26:101-106.
- Mikita N, Stringaris A (2013). Mood dysregulation. *European Child and Adolescent Psychiatry* 22 (sup 1): S11-16
- Moreno G, Laje G, Blanco C et al (2007) National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Archives of General Psychiatry* 64:1032-1039
- Olfson M, Blanco C, Liu L et al (2006). National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Archives of General Psychiatry* 63:679-685
- Holtmann M, Poustka L, Zepf FD et al (2013). Severe affective and behavioral dysregulation in youths is associated with a proinflammatory state. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 41:393-399
- Hommer RE, Meyer A, Stoddard J et al (2014). Attention bias to threat faces in severe mood dysregulation. *Depression and Anxiety* 31:559-565
- Hudziak JJ, Althoff RR, Derks EM et al (2005). Prevalence and genetic architecture of Child Behavior Checklist-juvenile bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 58:562-568
- Jucksch V, Salbach-Andrae H, Lenz K et al (2011). Severe affective and behavioural dysregulation is associated with significant psychosocial adversity and impairment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52:686-695
- James A, Hoang U, Seagroatt V et al (2014). A comparison of American and English hospital discharge rates for pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 53:614-624
- Krieger FV, Leibenluft E, Stringaris A et al (2013). Irritability in children and adolescents: past concepts, current debates, and future opportunities. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 35 (Sup 1):S32-39
- Stringaris A. (2011). Irritability in children and adolescents: A challenge for DSM-5. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20: 61-66.
- Stringaris A, Baroni A, Haimm C et al (2010). Pediatric bipolar disorder versus severe mood dysregulation: risk for manic episodes on follow-up. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 49:397-405
- Stringaris A, Cohen P, Pine DS et al (2009). Adult outcomes of youth irritability: a 20-year prospective community-based study. *American Journal of Psychiatry* 166:1048-1054
- Stringaris A, Goodman R (2009). Mood lability and psychopathology in youth. *Psychological Medicine* 39:1237-1245
- Thomas LA, Brotman MA, Bones BL et al (2014). Neural circuitry of masked emotional face processing in youth with bipolar disorder, severe mood dysregulation, and healthy volunteers. *Developmental Cognitive Neuroscience* 8:110-120
- Thomas LA, Kim P, Bones BL et al (2013). Elevated amygdala responses to emotional faces in youths with chronic irritability or bipolar disorder. *Neuroimage: Clinical* 2:637-645
- Tourian L, LeBoeuf A, Breton JJ et al (2015). Treatment options for the cardinal symptoms of disruptive mood dysregulation disorder. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 24:41-54
- Tufan E, Topal Z, Demir N et al (2016). Sociodemographic and clinical features of disruptive mood dysregulation disorder: A chart review. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 26: 94-100

- Posner J, Kass E, Hulvershorn L (2014). Using stimulants to treat ADHD-related emotional lability. *Current Psychiatry Reports* 16:478
- Roy AK, Lopes V, Klein RG (2014). Disruptive mood dysregulation disorder: A new diagnostic approach for chronic irritability in youth. *American Journal of Psychiatry* 171:918-924
- Roy AK, Klein RG, Angelosante A et al (2013). Clinical features of young children referred for impairing temper outbursts. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 23:588-596
- Scott S, O'Connor TG (2012). An experimental test of differential susceptibility to parenting among emotionally-dysregulated children in a randomized controlled trial for oppositional behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 53:1184-1193
- Uran P, Kiliç BG (2015). Comparison of neuropsychological performance and behavioral patterns of children with attention deficit hyperactivity disorder and severe mood dysregulation. *European Child and Adolescent Psychiatry* 24:21-30
- Volk HE, Todd RD (2007). Does the Child Behavior Checklist juvenile bipolar disorder phenotype identify bipolar disorder? *Biological Psychiatry* 62:15-20
- Wakschlag LS, Choi SW, Carter AS, Hullsiek H et al (2012). Defining the developmental parameters of temper loss in early childhood: Implications for developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology & Psychiatry* 53:1009-1108
- Zepf FD (2009). Attention deficit-hyperactivity disorder and early-onset bipolar disorder: two facets of one entity? *Dialogues in Clinical Neuroscience* 11:63-72
-