



Yıkıcı Duygudurum Düzenleyememe Bozukluğunda İrritabilite

Irritability in Disruptive Mood Dysregulation Disorder

© Gonca Özyurt¹, © Neslihan Emiroğlu²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Ciddi, işlevselliği bozan ve kronikleşmiş irritabilite sıklıkla çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları kliniklerine başvuruya sebep olmaktadır. İrritabilite birçok çocukluk dönemi psikiyatrik bozukluğuna eşlik etmekteyse de, özellikle yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğunun (YDDB) tanı kriterleri içindedir. Bu gözden geçirmenin amacı, YDDB’de görülen irritabilitenin oluşum mekanizmalarını ortaya koyan ve diğer psikiyatrik bozukluklarda oluşan irritabilite ile farklılıklarını anlatan çalışmalarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamında çeşitli veri tabanlarından, “Yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu-disruptive Mood Dysregulation Disorder”, “irritabilite-irritability” anahtar kelimeleri kullanılarak ulaşılabilen İngilizce ve Türkçe dilinde yayınlanmış toplam 59 makale gözden geçirilmiştir.

Bulgular: Yapılan çalışmalar, YDDB tanısı olan çocukların irritabilite özelliklerinin diğer psikiyatrik hastalığı olanlardan farklı olduğunu ve YDDB tanısı olan çocukların nötral yüz ifadelerini bile tehdit edici olarak algıladıklarını göstermiştir.

Sonuç: İrritabilite değerlendirilirken irritabilitenin kronik seyirli olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. Olgu özelinde irritabilitenin iyi tanımlanması tanı ve tedavi için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu, irritabilite

ABSTRACT

Objectives: Severe and chronic irritability, which causes impaired functionality, often leads children and adolescents to apply to psychiatry clinics. Irritability is associated with many childhood psychiatric disorders; however, it is particularly one of the diagnostic criteria of disruptive mood dysregulation disorder (DMDD). The aim of this review is to evaluate the studies which provide the developmental mechanisms of irritability in DMDD and which show the differences of irritability in different psychiatric disorders.

Materials and Methods: “Disruptive Mood Dysregulation Disorder” and “irritability” key words were used to determine relevant studies for review and total of 59 articles in Turkish and English language were included.

Results: Studies showed that the irritability characteristics of children with DMDD were different from those with other psychiatric disorders and it has been shown that children perceive neutral facial expressions even as threatening.

Conclusion: It is essential to determine whether irritability is chronic or not while assessing irritability. Explaining the characteristics of irritability specific to a case is important for diagnosis and treatment.

Keywords: Disruptive mood dysregulation disorder, irritability

Giriş

Yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu (YDDB) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5’te [The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM 5)] yeni bir tanı olarak sunulmuştur. Depresif bozukluklarla ilgili bölümde yer almaktadır. Bu bozukluk, her ikisi de en az bir yıl boyunca mevcut olması gereken sık, şiddetli, tekrarlayıcı, kronik olarak iritabl ve/veya öfkeli duygudurum ile karakterizedir. Öfke patlamaları ortalama olarak haftada üç veya daha fazla kez ortaya çıkar. Ayrıca, bireyin öfke patlamaları arasındaki

duygudurumu, çoğu zaman sürekli olarak sinirlidir. Tanı, 6 ile 18 yaş arasındaki kişilerde sınırlandırılmıştır. Ancak semptom başlangıcı genellikle 10 yaşından önce olmalıdır.¹ Çocuklarda iritabl duygudurum ve öfke patlamalarının bir arada görülmesi tanısal anlamda da bir problem oluşturmuştur.^{2,3} Bu gözden geçirme yazısında irritabilite, irritabilite bulgularının tanı kriterleri olarak da yer aldığı YDDB’nin tanısal geçmişi, DSM 5’e tanı olarak girmesi, irritabilitenin çok sık görüldüğü diğer psikiyatrik bozukluklar ile ilişkisi tartışılmıştır. Yabancı makale kaynakları için Science Citation Index (SCI) ve SCI-Expanded, MEDLINE ve PsycINFO dizinlerinde olan; yerli makale

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gonca Özyurt, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 505 694 24 33 **E-posta:** goncaenginozyurt@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-0508-0594

Geliş Tarihi/Received: 11.04.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.06.2019

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği / Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



kaynakları için ise DergiPark, TÜBİTAK/ULAKBİM-Türk Tıp Dizini, Türk Psikiyatri Dizini ve Türk Medline dizinlerinde olan yayınlar kullanılmıştır. Çalışma kapsamında, "irritabilite-irritability", "yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu-disruptive mood dysregulation disorder", anahtar kelimeleri kullanılarak ulaşılabilen İngilizce ve Türkçe dilinde yayınlanmış toplam 59 makale gözden geçirilmiştir. Yalnızca hakemli dergilerde yayınlanmış olan yayınlar gözden geçirilmiş, diğerleri dahil edilmemiştir.

İrritabilite

Amaca ulaşma esnasında engellenen bireyde hayal kırıklığı duygusu yaşanırken uygunsuz cevapları baskılamaya yarayan bir mekanizma bulunmaktadır. Bu mekanizmanın düzenlemeyi sağlayamadığı durumda irritabilite gelişmektedir.⁴ İrritabilite, ayrıca öfkeli olmayı, tartışma ya da kışkırtılmaya fazlaca tepki verme durumunu da kapsayan bir kişilik özelliği olarak da tanımlanmıştır.⁵ Olumsuz uyarana fazla tepki gösterme de irritabilite olarak tanımlanmaktadır. İrritabilitenin türlerine ve içeriğine yönelik yapılan çalışmalarda duygulanımın öfkeli olması, tekrarlayan öfke atakları, öfkeyi kontrol etmekte zorluk ve tepkisel saldırganlık üzerinde durulurken irritabilitenin süreklilik gösterebileceği ve kalıtsal geçişi üzerinde de durulmuştur.^{5,6} İrritabilitenin duygusal bileşeni öfke olarak, davranışsal bileşeni saldırganlık olarak tanımlanmıştır.^{7,8}

Ciddi, işlevselliği bozan ve kronikleşmiş irritabilite çocukluk ve ergenlikte 1990'lı yıllardan beri tanımlanan klinik bir durumdur ve birçok kez çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları kliniklerine başvuruya sebep olmaktadır.^{2,9} İrritabilitenin birçok psikiyatrik bozukluğa eşlik ettiği hem uzunlamasına hem de kesitsel çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁰⁻¹⁴ Aynı zamanda irritabilitenin eğitim hayatında ve iş hayatında olumsuz deneyimlerle ilişkisi gösterilmiştir.^{15,16} İrritabilite, her zaman klinisyenlerin baş etmesi gereken ve çocuklarda antipsikotik kullanımının yaygınlığına da sebep olan önemli bir durumdur.¹⁷

Sinirbilimsel olarak irritabilitenin tanımını yapmak gerekirse irritabilite, tehdit veya hayal kırıklığı yaratan bir durum (özellikle ödüle veya amaca ulaşamama) karşısında verilen anormal yanıt olarak tanımlanabilir.¹⁸ Aslında bu yanıtlar enstrümental öğrenme de denilen ödülün nasıl kazanılacağına ya da cezadan nasıl kaçınılacağına yönelik kişinin adaptasyon süreçlerini ilgilendirmektedir. İrritabilitesi olan gençler istenilen bir amaca ulaşılması engellendiğinde artmış bir agresyon göstermektedirler ve yapılan çalışmalarda striatal bölgede¹⁹ ve frontal bölgede aktivite azalması²⁰ gösterilmiştir. Tehdit edici bir durum ise organizmanın zarar görme ihtimali olan bir durum karşısında savaş ya da kaç tepkisi olarak tanımlanabilir.^{21,22} Ciddi irritabilitenin tehdit edici uyarana daha fazla yönelimle ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Örneğin irritabilitesi olan çocuklar sağlıklı kontrollerden daha fazla kızgın yüz ifadesine dikkat kesilmektedirler.^{23,24} Sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında irritabl çocukların nötral veya karışık yüz ifadelerini daha tehdit edici olarak algıladığı gösterilmiştir.^{25,26} Amigdala yanıtlarını düzenlemekteki güçlüklerin bu tehdit edici süreç ile ilişkili

anormalliklerin altında yatan sebeplerden olabileceğine yönelik bulgular vardır.²⁷

Yıkıcı Duygudurum Düzenleyememe Bozukluğu Tanısal Geçmişi

Pediyatrik bipolar bozukluğu dar ve geniş fenotipleme olarak tanımlayıp, dar fenotip için klasik belirtilerle epizodik olarak seyreden manik ve depresif belirtilerin olduğu klinik durum belirtilirken, inatçı irritabilitenin temel belirti olarak yer aldığı klinik durum ise geniş fenotipik pediyatrik bipolar bozukluk olarak ifade edilmiştir.² Bu sınıflamaya göre geniş fenotipik bipolar bozukluk "Ciddi Duygudurum Düzenleyememe Bozukluğu (CDDB)- Severe Mood Dysregulation Disorder" olarak da ifade edilmiş ve klinik olarak kronik, epizodik olmayan, işlevselliği bozan irritabilite ve manik atağın klasik belirtileri olmadan aşırı uyarılmışlık belirtileri olarak tanımlanmıştır.² Muhtemelen, geniş fenotipik pediyatrik bipolar bozukluğun tanımlanması ile ilişkili olarak pediyatrik bipolar bozukluk tanısı hızla artmıştır.⁹ Konuya ilişkin yapılan uzunlamasına çalışmalarda çocukluk çağındaki epizodik irritabilitenin bipolar bozukluk ile ilişkili olduğu^{10,14} ancak kronik, ciddi irritabilitenin unipolar depresyonla ve anksiyete bozukluğuyla ilişkisi olduğu gösterilmiştir.¹¹

CDDB ve YDDB önemli ölçüde örtüşmektedir. Ancak iki ana farklılık vardır. Birincisi, CDDB'de gereksinimin kalıcı negatif duygudurum olması iken, YDDB'de sadece sinirlilik veya öfke yeterliliğidir. Diğer bir fark YDDB'nin aşırı uyarılmışlık kriteri içermemesidir.²⁸

YDDB, kronik irritabilitesi ve öfke patlamaları olan ama bipolar bozukluk özelliklerinde epizodu olmayan çocuklarda, bipolar bozukluk yanlış tanımlanmasını azaltmak için DSM 5'e dahil edilmiştir.²⁹ Kısıtlı literatür, gençlerde öfke patlamaları ve kronik irritabilitenin psikiyatrik bozukluklar arasında oldukça yaygın olduğu gerçeği ve YDDB'nin yüksek miktarda diğer bozukluklarla komorbid olması tanının güvenilirliği anlamında soru işaretleri oluşturabilir.³⁰ Yine Axelson ve ark.'nın²⁹ 6-12 yaş arası çocuklarda poliklinik ortamında yapılandırılmış klinik görüşme ile YDDB semptomlarını değerlendirdikleri çalışmada, sonuçlar YDDB'nin başlangıçtaki tanı kriterlerini karşılayan hastaların sadece %40'ının 2 yıl sonra takipte YDDB tanısını karşıladığını göstermiştir. Semptomların sınırlı stabilitesinden dolayı, bazı yazarlar YDDB teşhisinin tanısal faydası hakkında endişelerini dile getirmişlerdir.³¹

Bu bağlamda YDDB'nin nörobiyolojik doğasını anlamak ve değerlendirmek çok büyük önem kazanmıştır.

Yıkıcı Duygudurum Düzenleyememe Bozukluğunda Görülen İrritabilite ve Bu İrritabilitenin Farklılıkları

CDDB ile ilişkili yapılan çalışmalarda, CDDB tanısı olan gençlerin hayal kırıklığına uğradıklarında fazlaca uyarıldıkları^{31,32} dikkat esnekliğinde duruma bağlı bozulmalar olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Yine olumsuz geribildirim yanıt

olarak, CDDB tanısı olan gençlerin bipolar bozukluk, iritabilite belirtileri olmayan dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı olan gençlere ve sağlıklı kontrollere göre merkezi sinir sistemi aktivasyonunda farklı desenler gösterdiği ortaya koyulmuştur.³³ Ayrıca, CDDB tanısı olan gençlerin negatif duyguları tanıyamadıkları ve nötral uyarılara karşı da daha fazla korku duygusu yaşadıkları gösterilmiştir.³⁴ Duygusal süreçlerdeki bu bozulmalar CDDB'de görülen artmış reaktif agresyon düzeyinin nedeni de olabilir.³⁵

Sürekli agresyon ve iritabilitesi olan gençlerde ödüle dayalı enstrümental öğrenmedeki güçlükler temel belirtilerden biri olarak düşünülmektedir.³³ CDDB tanısı olan gençleri uyarının değişimine yanıt vermeye adaptasyon kapasitesinde azalma olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Yine istenilen bir ödüle ulaşılama sonucu ortaya çıkan hayal kırıklığında nöronal yollardaki bozulmalar daha ağırlı olabilir.^{19,32} Davranışlardaki bu bozulmalar CDDB tanısı olan gençlerde yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları ile ortaya koyulan duygusal uyarılma, uzamsal dikkat ve ödül süreçlerinde hayal kırıklığı yaratan görevler karşısında ortaya çıkan anormal artmış aktivite ile de ilişkilidir.¹⁹

Okul öncesi dönemde iritabilite ve öfke patlamaları ile işkili üç çalışmaya ulaşılmıştır. Kessel ve ark.³⁶ okul öncesi dönemde YDDB semptomları olan çocukları boylamsal olarak takip etmişler ve ergenlikteki ödüle duyarlılığı olaya ilişkin potansiyeller [event related potentials (ERP)] aracılığıyla incelemişlerdir. Bu çalışmada, 3 yaşında YDDB belirtileri gösteren çocukların 6 yıl sonra ödül sistemlerinde bozulmalar olduğuna yönelik ERP bulguları saptanmış ve kontrolü daha kolay kaybettikleri gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçlarında, okul öncesi dönemde YDDB semptomlarının 9 yaşına geldiklerinde anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve KOKB gelişimini artırdığı gösterilmiştir. İleriye dönük olarak demografik ya da yaşam boyu depresyon belirtileri, herhangi bir anksiyete bozukluğu, DEHB, KOKGB ya da davranım bozukluğundan bağımsız olarak da ödül duyarlılığı gelişmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, okul öncesi YDDB semptomlarının yordayıcı geçerliliğinin altını çizmektedir.³⁶ Yine Copeland ve ark.¹⁴ 2-5 yaş arasında YDDB belirtileri olan çocukları incelemiştir. Çalışmada 9-13 yaşları arasında %3,3 sıklıkla YDDB tanısının olduğu ve %92 oranında komorbiditenin eşlik ettiği görülmüştür. En sık KOKB, DEHB ve depresif bozukluk tanılarının eşlik ettiği gösterilmiştir.¹⁴ Martin ve ark.'nın³⁷ (2016) yaptığı çalışmada 139 çocukta (4-0 yaştan 5-11 yaşa kadar) YDDB belirtileri izlenmiş ve 63 çocuğun kronik iritabilite ve öfke patlamaları yaşadığı gösterilmiştir; YDDB belirtileri olan çocukların YDDB belirtileri olmayan çocuklara kıyasla daha fazla agresyon yaşadıkları, emosyonel reaktivitelerinin daha fazla olduğu ve alıcı dillerinin daha geride olduğu ve davranım bozukluğu ve KOKB belirtilerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Sosyal ipuçlarını uygun şekilde okuma emosyonel regülasyonun önemli bir parçasıdır ve YDDB'nda bu alanda işlevsel bozulma vardır.^{25,38} Guyer ve ark.³⁴ CDDB ve BB'de yüzde duygu tanıma görevinde bozukluklar saptarken, DEHB ve/veya davranım

bozukluğunda veya anksiyete bozukluğu ve/veya majör depresyonu olan gençlerde bu bozukluklara rastlanmamıştır.

Bu bağlamda YDDB ve BB'nin bazı ortak fizyopatolojik mekanizmalara sahip olabileceği ileri sürülse de, tanı gruplarındaki yüzde duygu tanıma görevinde oluşan benzer davranışsal bozukluk nöral bağlantılardaki çok çeşitli disfonksiyonlar sonucu oluşabilir.

Yapılan çalışmaların önemli ve ortak bulgusu, olumsuz geribildirimlere CDDB tanısı olan çocukların göstermiş olduğu anormal nöronal aktivasyondur.¹⁹ Deveney ve ark.'nın¹⁹ yaptığı bir araştırmada, hayal kırıklığı yaratan bir durum karşısında CDDB tanısı olan çocukların daha fazla hayal kırıklığına uğradığı ve striatal aktivasyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir.

Yüz tanımada güçlükler ya da hayal kırıklığı yaratan bir görev karşısındaki güçlükler, bipolar bozukluk tanısı olan gençlerde de görülmektedir.²⁸ Ancak bu anormalliklere sebep olan ve patofizyolojisinde rol oynayan nöronal devreler bipolar bozukluk ve YDDB tanısı olan gençlerde farklıdır.²⁸ Olaya ilişkin potansiyelleri kullanarak hayal kırıklığı yaratan bir göreve bipolar bozukluk, YDDB tanısı olan gençlerin ve sağlıklı kontrollerin verdiği yanıtların incelendiği bir çalışmada, hem bipolar bozukluk tanısı olanların hem de YDDB tanısı olanların hayal kırıklığı yaratan görevlere daha fazla hayal kırıklığı ile yanıt verdikleri görülmüş, ancak ERP ölçümleri arasında iki grupta farklılıklar bulunmuştur.³⁹ Hem hayal kırıklığı yaratan hem de hayal kırıklığı yaratmayan durumlar karşısında YDDB tanısı olan çocukların erken dikkat süreçlerinde (santral, temporal ve parietal N1 ve P1 dalgalarında azalmış yanıt) güçlük olduğu gösterilirken, bipolar bozukluk tanısı olan gençlerde hayal kırıklığı yaratan durumlarda yürütücü dikkat süreçlerinde güçlükler (parietal P3 dalgasında azalmış yanıt) gösterilmiştir ve bu güçlükler DEHB olan gençlerdekine çok benzer olarak bulunulmuştur. Yüzden duygu tanıma görevlerinde ise YDDB tanısı olan gençlerin iritabilite düzeyi ile korele olarak tüm duygulara (mutluluk, korku, kızgınlık) yanıtlarında amigdala aktivasyonunun benzer yoğunlukta olduğu, ancak bipolar bozukluk tanısı olan gençlerin korku ifadesine karşı amigdalanın artmış yanıtı olduğu gösterilmiştir. Ventral vizüel akımda nöronal aktivite ile iritabilite arasında YDDB'de belirgin ilişki saptanırken bipolar bozukluk tanısı olanlarda bu ilişki gösterilmemiştir.⁴⁰ Farklı nöral korelasyonlara ait bu tür kanıtlar, her iki bozuklukta iritabilitenin tedavi edilmesine yönelik farklı yaklaşımların değerlendirilmesi ihtiyacını ortaya koymaktadır. Sol bazolateral amigdala, frontal loplar ve singulat korteks arasındaki fonksiyonel konnektiviteyi inceleyen çalışmalarda, YDDB tanısı olanlar ile bipolar bozukluk tanısı olan gençlerde farklılık olduğu gösterilmiştir. Bipolar bozukluk tanısı olanlarda hiperkonnektivite saptanırken, YDDB olanlarda saptanmamıştır.⁴¹ Magnetoensefalografi ile yapılan çalışmada ise olumsuz uyarana yanıtta, YDDB olan gençlerin medial frontal girus, anterior singulat girus aktivasyonu fazla iken bipolar bozukluk tanısı olanlarda insula aktivasyonunda azalma ve frontal girus aktivasyonunda artma olduğu gösterilmiştir.³²

Sonuç

İrritabilite çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları klinik pratiğinde çok sık karşılaşılan önemli bir durumdur. İrritabilitenin sık eşlik ettiği psikiyatrik bozuklukları olgu özelinde iyi incelemek ve tanımlamak olguların prognozu, klinik gidişi ve tedavi yaklaşımları için önem taşımaktadır. Birçok psikiyatrik hastalığın eşlik ettiği, DSM'ye henüz alınmış YDDB tanısı için uzunlamasına yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.Ö., N.E., Dizayn: G.Ö., N.E., Veri Toplama veya İşleme: G.Ö., Analiz veya Yorumlama: G.Ö., Literatür Arama: G.Ö., N.E., Yazan: G.Ö., N.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed). Washington, DC; American Psychiatric Association, 2013.
- Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry*. 2003;160:430-437.
- McGough JJ. Chronic non-episodic irritability in childhood: Current and future challenges. *Am J Psychiatry*. 2014;171:607-610.
- Ochsner KN. The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol Psychiatry*. 2012;64:48-61.
- Stringaris A, Zavos H, Leibenluft E, Maughan B, Eley TC. Adolescent irritability: phenotypic associations and genetic links with depressed mood. *Am J Psychiatry*. 2012;169:47-54.
- Coccaro EF, Bergeman CS, Kavoussi RJ, Seroczynski AD. Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee aggression scales in adult male subjects. *Biol Psychiatry*. 1997;41:273-284.
- Berkowitz L. Aggression: its causes, consequences, and control. McGraw-Hill Book Company, New York; 1993.
- Caprara GV, Cinanni V, D'Imperio G, Passerini S, Renzi P, Travaglia G. Indicators of impulsive aggression: present status of research on irritability and emotional susceptibility scales. *Pers Individ Dif*. 1985;6:665-674.
- Krieger FV, Leibenluft E, Stringaris A, Polanczyk GV. Irritability in children and adolescents: Past concepts, current debates, and future opportunities. *Braz Psychiatry*. 2013;35(Suppl 1):32-39.
- Brotman MA, Kassem L, Reising MM, Guyer AE, Dickstein DP, Rich BA, Towbin KE, Pine DS, McMahon FJ, Leibenluft E. Parental diagnosis in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1238-1241.
- Stringaris A, Goodman R. Longitudinal outcome of youth oppositionality: Irritable, headstrong, and hurtful behaviors have distinctive predictions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:404-412.
- Stringaris A, Goodman R. Three dimensions of oppositionality in youth. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009;50:216-223.
- Vidal-Ribas P, Brotman MA, Valdivieso I, Leibenluft E, Stringaris A. The status of irritability in psychiatry: A conceptual and quantitative review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55:556-570.
- Copeland WE, Shanahan L, Egger H, Angold A, Costello EJ. Adult diagnostic and functional outcomes of DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder. *Am J Psychiatry*. 2014;171:668-674.
- Stringaris A, Cohen P, Pine DS, Leibenluft E. Adult outcomes of youth irritability: A 20-year prospective community-based study. *Am J Psychiatry*. 2009;166:1048-1054.
- Stringaris A, Taylor E. Disruptive mood. Irritability in children and adolescents. New York; Oxford University Press, 2015.
- Correll CU, Blader JC. Antipsychotic use in youth without psychosis: A double-edged sword. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:859-860.
- Brotman MA, Kircanski K, Stringaris A, Pine DS, Leibenluft E. Irritability in youths: A translational model. *Am J Psychiatry*. 2017;174:520-532.
- Deveney CM, Connolly ME, Haring CT, Bones BL, Reynolds RC, Kim P, Pine DS, Leibenluft E. Neural mechanisms of frustration in chronically irritable children. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1186-1194.
- Perlman SB, Jones BM, Wakschlag LS, Axelson D, Birmaher B, Phillips ML. Neural substrates of child irritability in typically developing and psychiatric populations. *Dev Cogn Neurosci*. 2015;14:71-80.
- Fanselow MS. Neural organization of the defensive behavior system responsible for fear. *Psychon Bull Rev*. 1994;1:429-438.
- LeDoux JE, Pine DS. Using neuroscience to help understand fear and anxiety: A two-system framework. *Am J Psychiatry*. 2016;173:1083-1093.
- Hommer RE, Meyer A, Stoddard J, Connolly ME, Mogg K, Bradley BP, Pine DS, Leibenluft E, Brotman MA. Attention bias to threat faces in severe mood dysregulation. *Depress Anxiety*. 2014;31:559-565.
- Salum GA, Mogg K, Bradley BP, Stringaris A, Gadelha A, Pan PM, Rohde LA, Polanczyk GV, Manfro GG, Pine DS, Leibenluft E. Association between irritability and bias in attention orienting to threat in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017;58:595-602.
- Brotman MA, Rich BA, Guyer AE, Lunsford JR, Horsey SE, Reising MM, Thomas LA, Fromm SJ, Towbin K, Pine DS, Leibenluft E. Amygdala activation during emotion processing of neutral faces in children with severe mood dysregulation versus ADHD or bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167:61-69.
- Stoddard J, Sharif-Askary B, Harkins EA, Frank HR, Brotman MA, Penton-Voak IS, Maoz K, Bar-Haim Y, Munafò M, Pine DS, Leibenluft E. An open pilot study of training hostile interpretation bias to treat disruptive mood dysregulation disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26:49-57.
- Thomas LA, Brotman MA, Muhrer EJ, Rosen BH, Bones BL, Reynolds RC, Deveney CM, Pine DS, Leibenluft E. Parametric modulation of neural activity by emotion in youth with bipolar disorder, youth with severe mood dysregulation, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:1257-1266.
- Leibenluft E. Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *Am J Psychiatry*. 2011;168:129-42.
- Axelson D, Findling RL, Fristad MA, Kowatch RA, Youngstrom EA, Horwitz SM, Arnold LE, Frazier TW, Ryan N, Demeter C, Gill MK, Hauser-Harrington JC, Depew J, Kennedy SM, Gron BA, Rowles BM, Birmaher B. Examining the proposed disruptive mood dysregulation disorder diagnosis in children in the Longitudinal Assessment of Manic Symptoms study. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:1342-1350.
- Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, Kraemer HC, Kuramoto SJ, Kuhl EA, Kupfer DJ. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry*. 2013;170:59-70.

31. Mayes SD, Mathiowetz C, Kokotovich C, Waxmonsky J, Baweja R, Calhoun SL, Bixler EO. Stability of disruptive mood dysregulation disorder symptoms (irritable-angry mood and temper outbursts) throughout childhood and adolescence in a general population sample. *J Abnorm Child Psychol.* 2015;43:1543-1549.
32. Rich BA, Carver FW, Holroyd T, Rosen HR, Mendoza JK, Cornwell BR, Fox NA, Pine DS, Coppola R, Leibenluft E. Different neural pathways to negative affect in youth with pediatric bipolar disorder and severe mood dysregulation. *J Psychiatr Res.* 2011;45:1283-1294.
32. Dougherty LR, Smith VC, Bufferd SJ, Carlson GA, Stringaris A, Leibenluft E, Klein DN. DSM-5 disruptive mood dysregulation disorder: correlates and predictors in young children. *Psychol Med.* 2014;44:2339-2350.
33. Leibenluft E, Stoddard J. The developmental psychopathology of irritability. *Dev Psychopathol.* 2013;25:1473-1487.
34. Guyer AE, McClure EB, Adler AD, Brotman MA, Rich BA, Kimes AS, Pine DS, Ernst M, Leibenluft E. Specificity of facial expression labeling deficits in childhood psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry.* 2007;48:863-871.
35. Baweja R, Mayes SD, Hameed U, Waxmonsky JG. Disruptive mood dysregulation disorder: current insights. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:2115-2124.
36. Kessel EM, Dougherty LR, Kujawa A, Hajcak G, Carlson GA, Klein DN. Longitudinal associations between preschool disruptive mood dysregulation disorder symptoms and neural reactivity to monetary reward during preadolescence. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016;26:131-137.
37. Martin SE, Hunt JI, Mernick LR, DeMarco M, Hunter HL, Coutinho MT, Boekamp JR. Temper Loss and Persistent Irritability in Preschoolers: Implications for Diagnosing Disruptive Mood Dysregulation Disorder in Early Childhood. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2017;48:498-508.
38. Rich BA, Grimley ME, Schmajuk M, Blair KS, Blair RJ, Leibenluft E. Face emotion labeling deficits in children with bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Dev Psychopathol.* 2008;20: 529-546.
39. Rich BA, Schmajuk M, Perez-Edgar KE, Fox NA, Pine DS, Leibenluft E. Different psychophysiological and behavioral responses elicited by frustration in pediatric bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Am J Psychiatry.* 2007;164:309-317.
40. Waxmonsky JG, Waschbusch DA, Belin P, Li T, Babocsai L, Humphery H, Pariseau ME, Babinski DE, Hoffman MT, Haak JL, Mazzant JR, Fabiano GA, Pettit JW, Fallahazad N, Pelham WE. A randomized clinical trial of an integrative group therapy for children with severe mood dysregulation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;55:196-207.
41. Stoddard J, Hsu D, Reynolds RC, Brotman MA, Ernst M, Pine DS, Leibenluft E, Dickstein DP. Aberrant amygdala intrinsic functional connectivity distinguishes youths with bipolar disorder from those with severe mood dysregulation. *Psychiatry Res.* 2015;231:120-125.