

Iritabilnost kod dece i adolescenata:

Savremeni pogledi i kliničke implikacije

Dejan Stevanović¹, Teodor Stevanović

¹ Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd, Srbija

DOI 10.5937/ engrami46-52625

Primljeno / Received: 08. avg. 2024.

Prihvaćeno / Accepted: 31. okt. 2024.

Objavljeno na internetu / Online first: 13. nov. 2024.

Sva prava zadržana (c) 2024 Engrami



Ovaj rad je pod Creative Commons Autorstvo-Deli pod istim uslovima 4.0 međunarodnom licencom. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

Apstrakt

Iako se patološka razdražljivost dugo proučava, intenzivna istraživanja poslednjih dvadesetak godina donela su značajne nalaze o njenoj etiologiji i potencijalnim terapijama. Ovaj pregled prikazuje savremena shvatanja, dijagnostičke aspekte, neuropsihobiološke karakteristike i lečenje razdražljivosti kod dece i adolescenata. Razdražljivost se danas shvata kao povećana sklonost ka ljutnji koja se stabilno ispoljava tokom vremena. Iako sama po sebi nije poremećaj, razdražljivost je kardinalni simptom poremećaja protivljenja i prkosa sa hroničnom razdražljivošću-ljutnjom. Prisutna je i kao pridruženi simptom kod različitih internalizujućih i eksternalizujućih poremećaja, a posebno se povezuje sa depresijom, anksioznim poremećajima, autizmom i poremećajem sa deficitom pažnje i hiperaktivnošću. Pretpostavlja se da nastaje usled smanjene tolerancije na frustraciju i sniženog praga za percepciju spoljnih stimulansa kao pretećih, kao i da je nasledna odlika značajno zavisna od sredinskih uticaja. Lečenje se bazira na farmakološkim, nefarmakološkim i kombinovanim tretmanima, pri čemu su antipsihotici druge generacije dokazano najefikasniji. Šire shvatanje razdražljivosti kao složenog transdijagnostičkog, psihopatološkog fenotipa raspoloženja, kognicije i ponašanja, a

zajedničkog imenitelja različitih poremećaja, ima važne kliničke implikacije, naročito za rano prepoznavanje, pravilno dijagnostikovanje i efikasno lečenje.

Ključne reči: psihopatologija; transdijagnostički; frustracija; ljutnja; mladi.

Uvod

Opšte je prihvaćeno da je razdražljivost normalna ljudska emocija, ali i simptom u medicini. Svako od nas doživljava s vremena na vreme ljutnju, nestrpljenje i frustraciju ako se bilo kako osujeti u svojoj nameri ili potrebi, na primer ako je umoran, gladan ili je pod stresom. U opštoj medicini se pojam razdražljivosti obično koristi za opisivanje promena u fiziologiji koje dovode do povećane osetljivosti nekog tkiva ili organa, kao što su iritabilni kuk, creva ili bešika [1]. Kao psihopatološki fenomen u klasifikacionim sistemima, najčešće bi se odnosila na hronično prisutno, ometajuće raspoloženje, tipično vezano za ljutnju/bes i frustraciju, ali i agresivno ponašanje, u sklopu različitih mentalnih poremećaja, poput depresivnih, anksioznih ili bipolarnih [1-3].

Istraživanja pedijatrijske razdražljivosti ukazuju da je to čest simptom, koji se pojavljuje i izolovano, ali i blisko povezan sa psihijatrijskim poremećajima i dugoročnim negativnim ishodima u životu, te da predstavlja veliki izazov za dijagnostikovanje i lečenje [4-6]. Iako postoji dugo u kliničkoj praksi, razdražljivost se intenzivno istražuje unazad dvadesetak godina od kako raste interesovanje za dijagnozu pedijatrijskog bipolarnog poremećaja i kako su studije ukazivale da se klasično definisan epizodični pedijatrijski bipolarni poremećaj razlikuje od hronične razdražljivosti bez jasnih (hipo)maničnih epizoda [7]. Takođe, istraživanja su intenzivirana i kada je hronična razdražljivost prepoznata kao primarna karakteristika specifičnog psihijatrijskog poremećaja te uvedena kao nova dijagnostička kategorija u Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje (DSM-5) 2013. godine [8]; *disruptivni poremećaj disregulacije raspoloženja* (eng. disruptive mood dysregulation disorder).

S obzirom na značajne nalaze o etiologiji i potencijalnim terapija razdražljivosti u poslednjoj deceniji, ali i najnoviju verziju Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-11), koja po prvi put prepoznaje hroničnu razdražljivost kao glavnu dimenziju poremećaja protivljenja i prkosa sa hroničnom razdražljivošću-ljutnjom [9], cilj ovog pregleda je da se prikažu savremena shvatanja, dijagnostički aspekti, neuropsihobiološke karakteristike i lečenje razdražljivosti kod dece i adolescente. Pregled nema za cilj da pruži sveobuhvatni pregled

literature, već pruži relevantne informacije za kliničku praksu osvrćući se na savremenu literaturu sa najviše nivoa dokaza kod dece i mladih s obzirom na specifičnosti u karakteristikama i ispoljavanju razdražljivosti u odnosu na odrasle [10].

Koncept i definicija

U savremenoj literaturi se razdražljivost razmatra i kao normativni razvojni fenomen, to jest normalna ljudska emocija sa tipičnim razvojnim manifestacijama koja prati kontinuiranu raspodelu u opštoj populaciji, ali i kao opšti psihopatološki simptom raznih mentalnih bolesti koji značajno razvojno varira [5, 7, 11, 12]. Tako se može reći da razdražljivost najverovatnije prati spektar ispoljavanja od uobičajenog lošeg ponašanja u detinjstvu sa kratkim, blagim izlivima besa, do klinički značajnog, sveprisutnog, neregulisanog raspoloženja i reaktivnosti uz moguća agresivna ponašanja, a koji se javljaju u raznim situacijama i često neočekivanim kontekstima, značajno narušavajući funkcionisanje. Međutim, podaci ukazuju da je patološka razdražljivost kvalitativno drugačija u odnosu na normalno ispoljavanje ljutnje na osujećenje koje je razvojno očekivano [13].

Postoje brojne definicije u stručnoj psihološkoj i psihijatrijskoj literaturi koje u sebe uključuju i definišu koncept razdražljivosti uključuju ljutnju, agresiju i srodne konstrukte, ali i ističući uzroke, iskustva i/ili posledice iste [1, 14, 15]. Naime, dominira shvatanje da je razdražljivost raspoloženje, gde je ljutnja afektivna komponenta koja je definiše, a agresija bihevioralna [3, 15]. Ljutnja bi bila intenzivno emocionalno stanje povezano sa snažnim, neprijatnim i nekooperativnim odgovorom na provokaciju, povredu ili pretnju, a ako je neregulirana može da vodi u agresiju [15]. Takođe, smatra se da je ljutnja situaciono ili kognitivno određena, a razdražljivost uzrokovana fiziološkim/biološkim promenama povezanim sa povećanom senzornom osetljivošću [1]. Agresija bi bila namerno otvoreno ponašanje koje može dovesti do povrede sebe ili drugih [14]. Međutim, razdražljivost nije nužno i agresija, jer vikanje ili fizički napad (agresija) mogu da proizilaze iz eskaliranog besa bez razdražljivosti, dok razdražljiva deca mogu jednostavno biti mrzovoljna ili stalno neraspoložena, ali ne i agresivna [3]. S obzirom da ne postoji jasan konsenzus oko razgraničenja navedenih konstrukata, fenomenološki se danas razdražljivost definiše i istražuje unutar spektra *razdražljivost – ljutnja – agresija* [14], gde se prvenstveno smatra jedanim od prekursora ljutnje i agresije uz konceptualno drugačije značenje [3].

Na dalje, dominira shvatanje da je razdražljivost konstrukt koji ima komponente raspoloženja, kognicije i ponašanja [16], te da je *dimenzija* koja se karakteriše prekomernom reaktivnošću na negativne emocionalne stimuluse i tendencijom ka delovanju [7, 15]. U ovom

kontekstu, razdražljivost se najčešće opisuje kao *pojačana sklonost ka ljutnji*, koja može prerasti u patološko stanje, uz ispoljavanje koje se značajno razlikuje od osobe do osobe [3, 7, 16, 17]. U neurokognitivnom kontekstu, Krieger i saradnici su među prvima postavili da se razdražljivost definiše kao nizak prag za doživljavanje ljutnje kao odgovor na frustraciju [18]. Preneto iz opšte medicine u kontekst psihologije i psihijatrije, a s obzirom na važnost uspostavljanja precizne definicije razdražljivosti koja je razlikuje od ljutnje, agresije i srodnih konstrukata i objedinjuje generalno uzroke, iskustva i posledice, predloženo je da se razdražljivost definiše kao raspoloženje delimičnog fiziološkog uzbuđenja i napetosti koje karakteriše povećana osetljivost na senzorne stimuluse i kognitivno posredovani sniženi prag za reagovanje ljutnjom i/ili agresijom na tipično manje uznemirujuće stimuluse, a uzrokovane faktorima koji utiču na fiziologiju/biologiju kao što su glad, nedostatak sna, bol i umor [1]. Ova definicija iako sveobuhvatna, tek treba da zaživi u istraživanjima i kliničkoj praksi.

U klasifikacionim i dijagnostičkim sistemima za mentalne poremećaje, razdražljivost se smatra opštim simptomom raspoloženja/afekta [2, 8, 9] i svrstava i definiše na sledeće načine. Prvo, razdražljivost se podvodi pod opšti termin negativnog afektiviteta – sklonost ispoljavanju širokog spektra neprijatnih emocija (npr. anksioznost, bes, razdražljivost, depresija, druga negativna emocionalna stanja) [2]. U ovom kontekstu se i pominje emocionalna disregulacija, kao opšti termin koji može uključivati razdražljivost, ali i bilo koju drugu neregulisanu emociju, npr. ushićenje, anksioznost i depresija [5]. Izolovano, razdražljivost se definiše kao stanje raspoloženja koje karakteriše laka iznerviranost i izazivanje ljutnje (DSM-5/MKB-11) [8, 9] nesrazmerno okolnostima (dodato u MKB-11) [2, 9]. Takođe se razdražljivost pominje u sklopu definicije disforije, koja globalno predstavlja neprijatno, mešovito raspoloženje osećaja depresije, anksioznosti, nezadovoljstva, razdražljivosti i nesreće (DSM-5/MKB-11) [8, 9]. Na kraju, DSM-5 kriterijumi za disruptivni poremećaj disregulacije raspoloženja identifikuju dve komponente razdražljivosti [8]: fazična razdražljivost, koja se odnosi na razvojno neprikladne izlive besa, i tonična razdražljivost, koja se odnosi na negativan afekat između ovih izliva [3].

Učestalost i klinička važnost

U opštoj populaciji, 44-82% dece pokazuje nisku i stabilnu razdražljivost, dok tek oko 2-5% ima izraženu ili razdražljivost koja se vremenom intenzivira [16]. Pritom, izlivi besa usled razdražljivosti su značajno češći od hronično prisutnog razdražljivog raspoloženja [19]. Učestalost i intenzitet normativnog, uobičajenog, razdražljivog raspoloženja i izliva besa variraju tokom razvoja, dostižući vrhunac u ranom detinjstvu, a opadajući u odrasloj dobi

[16]. Ne postoje značajne polne razlike ili interakcije između uzrasta i pola [19], ali postoji značajna heterogenost u putanjama razvoja razdražljivosti tokom adolescencije [3, 15, 20]. Patološka razdražljivost je daleko češća kod dece i adolescenata nego kod odraslih [21], glavni je psihopatološki simptom kod 58% mladih [22] i glavni razlog za prijem u službama za mentalnu zaštitu mladih [4]. Na kraju, podaci ukazuju da razdražljivost dovodi do značajnih narušenja u ukupnom funkcionisanju, obrazovanju i prihodima kod odraslih čak iako ne postoji specifični psihijatrijski poremećaj [20, 23].

Nozološki aspekti

Patološka razdražljivost nije poremećaj sam za sebe, već transdijagnostički simptom, prisutan kao definišući ili dodatni simptom različitih poremećaja i prema DSM-5 i MKB-11 [1, 12]. Kao razdražljivo raspoloženje, razdražljivost je prisutna kod (hipo-)maničnih, depresivnih i mešovitenih epizoda i/ili poremećaja raspoženja. Obavezan je simptom generalizovanog anksioznog poremećaja, dok se javlja kao jedan od simptoma kod anksioznih i poremećaja povezanih sa strahom, poremećaja povezanih sa stresom, poremećaja nastalih usled upotrebe supstanci, intermitentnog eksplozivnog poremećaja, delirijuma i demencija, mentalnih i poremećaja ponašanja povezanih sa trudnoćom, porođajem ili puerperijumom, kao i preterani plač bebe (tj. razdražljivo dete) [8, 9].

Specifični poremećaj koji uključuje razdražljivost kao kardinalni simptom je poremećaj protivljenja i prkosa sa hroničnom razdražljivošću-ljutnjom (eng. *oppositional defiant disorder, with chronic irritability-anger*) [2, 9]. Ovaj poremećaj svrstava se u kategoriju poremećaja koje karakterišu po-druge-ometajući (tj. dis-socijalni) oblici ponašanja, a odlikuje ga obrazac prkosnog, neposlušnog, provokativnog, zlobnog ponašanja i nemogućnost da se dete/osoba slaže sa drugima, sa preovlađujućim, upornim ljutitim ili razdražljivim raspoloženjem, izlivima besa i (ne)ograničenim prosocijalnim emocijama. Dakle, razdražljivost se ovako smatra jednom dimenzijom simptoma poremećaja protivljenja i ponosa [12]. Za postavljanje dijagnoze poremećaja, potrebno je da navedeni simptomi budu prisutni najmanje 6 meseci, a poremećaj se može dijagnostikovati u bilo kom uzrastu uglavnom posle treće godine života. Sama razdražljivost manifestuje se kao ekstremna forma razdražljivosti ili besa, često prisutno osećanje ljutnje ili ogorčenosti, netrpeljivost prema drugima ili osećaj kao da su stvari nepravedne, te česta osetljivost ili laka iznerviranost i preosetljivost na minimalne provokacije, uz ispoljavanje agresivnih verbalnih ili fizičkih ispada. Već pomenuti pandam ovom poremećaju u DSM-5 je disruptivni poremećaj disregulacije raspoloženja [8], koji se svrstava u kategoriju depresivnih poremećaja, a čine ga česti, uporni, izlivi besa nesrazmerni situaciji i

razvojnem kontekstu i uporno, ljutito/razdražljivo raspoloženje između izliva besa. Takođe, dete pokazuje izrazito povećanu reaktivnost na negativne emocionalne stimuluse koja se manifestuje verbalno ili kroz ponašanja. Na primer, dete na frustraciju reaguje produženim izlivom ljutnje ili besa neprikladnim za uzrast i/ili događaj, ali i verbalnom ili fizičkom agresijom prema ljudima ili imovini. Takođe, prisutan je i povećani stepen razbuđenosti najčešće u obliku nesanice, lake pobuđenosti, ubrzanih misli, ubrzanog govora i nametljivosti [8].

Povezanost sa psihijatrijskom morbiditetom

Razdražljivost je usko povezana sa psihijatrijskim morbiditetom [5]. Generalno gledano, viši nivoi razdražljivosti u ranoj adolescenciji povezani su sa većim rizikom od emocionalnih i poremećaja ponašanja u kasnoj adolescenciji [19], kao i depresivnim/anksioznim poremećajima u odraslom dobu čak i nakon 20 godina [24]. Hronična razdražljivost tokom detinjstva, posebno u kombinaciji sa depresivnim/anksioznim raspoloženjem, povezana je sa povećanim rizikom od samoubistva kod adolescenata [25], dok je razdražljivost kod adolescenata povezana sa dvostrukim rizikom od samoubistva čak i do 30 godina kasnije [26]. Postoji i bliska povezanost određenih poremećaja sa hroničnom razdražljivošću. Tako na primer, disruptivni poremećaj disregulacije raspoloženja se javlja zajedno sa emocionalnim i poremećajima ponašanja u 65-90% [5]. Hronična razdražljivost prisutna je kod blizu 50% dece i adolescenata sa poremećajem sa deficitom pažnje i hiperaktivnošću (ADHD) [27], što je desetostruko veća stopa u poređenju sa opštom populacijom [22], kao i kod do 30% mladih sa poremećajem iz spektra autizma (PSA) [28], što je čak oko 20 puta veća stopa [5, 19]. Deca sa opsesivno-kompulsivnim poremećajem mogu da imaju ozbiljne izlive besa naročito u prisustvu pridruženih depresivnih simptoma [29]. Jedna meta-analiza je pokazala da je hronična razdražljivost značajni prediktor za nastanak depresije, anksioznosti i poremećaj protivljenja i prkosa, ali ne i prediktor za razvoj poremećaja ponašanja po tipu poremećaja vladanja, ADHD-a, bipolarnog poremećaja i zloupotrebu droga tokom života [3].

Neuropsihobiološke osnove

Gledano sa perspektive neuronauke, razdražljivost uključuju a) neobičan emocionalni i ponašajni odgovor na frustraciju zbog neostvarenih očekivanja/nagrada i b) neobičan pristupni odgovor na opasnost [5, 7, 13, 16]. Pojam nagrada, opasnost i frustracija i su dakle ključni ovde. Nagrade i opasnosti se definišu kao stimuli kojima se organizam uobičajeno približava, odnosno ih izbegava [7]. Specifično, opasnost se odnosi na situacije/objekte koji signaliziraju

određenu štetu i organizam radi na izbegavanju/borbi protiv njih [7]. Frustracija bi predstavljala opšti osećaj ljutnje ili nezadovoljstva koji se javlja kada nismo u mogućnosti da postignemo neki cilj (nagradu) ili kada je naš napredak blokiran. Frustracija zbog izostanka nagrade, odnosno frustrirajuće neodobravanje (eng. frustrative nonreward), je specifičan tip frustracije izazvan neočekivanim odsustvom nagrade [7, 13].

Translaciona istraživanja ukazuju da kod hronične razdražljivosti postoji smanjena tolerancija na frustraciju usled disfunkcije u obradi nagrade, to jest niži prag za doživljavanje frustracija, uz veći stepen i trajanje odgovora na istu [5, 13]. Ovo se odnosi prvenstveno na nedovoljno modifikovanje ponašanja u skladu sa asocijacijama stimulans-nagrada, učenje iz grešaka u ponašanju i prilagođavanje ponašanja kao odgovor na promenu nepredviđenih okolnosti kako bi se optimizovalo dobijanje nagrade, kao i predviđanje i prilagođavanje spoljašnjem okruženju uz veći stepen i trajanje reagovanja kada se desi frustracija zbog izostanka nagrade [7, 13]. Dakle, uopšteno bi se moglo govoriti da kod razdražljivosti postoji veća osetljivost na nagradu uz poteškoće u oporavku od frustracije naročito ako očekivana nagrada izostane [13, 30, 31].

Na drugoj strani, translaciona istraživanja takođe ukazuju da usled disfunkcije u obradi opasnosti mladi sa izraženom razdražljivošću pokazuju neobičan pristupni odgovor, to jest hiper-reaktivnost prema istim, te da postoji pojačana orijentacija ka opasnosti, tumačenje dvosmislenih i neutralnih stimulusa zasnovano na opasnost, nedostaci u pravilnom prepoznavanju emocija lica uz neprilagođeni ili preterano agresivni odgovori na uočenu opasnost i druge negativne stimulse [5, 7, 13]. Dakle, kod razdražljivosti moguće postoji sniženi prag za percepciju spoljnih stimulansa kao preteće uz sniženi prag za agresivne ili neprijateljske odgovore [7].

Uz transakciona istraživanja, generalni nalazi is domena kognitivne psihologije ističu da pojedini kognitivni procesi značajno utiču na to kako se doživljava, tumači i reaguje na situacije koje izazivaju razdražljivost [7, 13, 32], verovatno posredovano bazičnim neurobiološkim mehanizmima koji se tiče prvenstveno disfunkcija u egzekutivnim i samo-regulatornim mehanizmima, kao na primer inhibitornoj kontroli [5, 7, 13].

Uloga neurotransmiterskih sistema kod razdražljivosti je još uvek nepoznata i kod mladih i odraslih [10]. Studije na odraslima su pokazale da je razdražljivost povezana sa hiperaktivnošću u centralnom noradrenergičkom i povišenom monoaminskom transmitterskom sistemu, dok je kod mladih moguće pre povezana sa narušenom dopaminergičkom transmisijom [10].

Pretpostavljene neuralne osnove razdražljivosti potkrepljene su rezultatima malobrojnih neuroimaging studija na mladima koje pokazuju da je značajno izmenjen i odgovor i povezanost u regionima povezanim sa obradom nagrada (amigdala, strijatum, prednji cingularni girus, prefrontalni korteks i donji frontalni girus) i obradom opasnosti (prednji cingularni girus, prefrontalni korteks, amigdala, i hipotalamus-periakveduktalna regija) [7, 10, 13]. Pojedine studije su pokazale da je razdražljivost povezana sa razlikama u funkcionalnoj povezanosti neuronskih mreža važnih za internalizaciju, izvršnu kontrolu, generisanje emocija i percepciju emocija [33]. Kod dece i adolescenata sa izraženom razdražljivošću u poređenju sa zdravima primećene su izmenjene aktivacije u amigdali (narušena emocionalna obrada), striatumu (narušena obrada nagrađivanja i učenje na greškama), i frontalnim regionima (odgovornim za pažnju, inhibiciju/kognitivnu kontrolu, alternativne odgovore) [3].

Genetski i faktori okruženja

Genetski doprinos varijaciji razdražljivosti je 30-40% [3, 7], dok je prema studijama sa blizancima, razdražljivost umereno nasledna; 22-51% [16]. Genetski uticaji se vremenom povećavaju kod muškaraca i smanjuju kod žena [34]. Na dalje, razdražljivost i depresija imaju značajnu genetsku varijansu [35], a genetska povezanost između razdražljivosti i anksioznih i depresivnih simptoma je najveća u ranoj adolescenciji [36]. Takođe, postoje dokazi da je razdražljivost povezana sa genetskom sklonošću ka ADHD-u [35], te da je razdražljivost kod dečaka u ranom uzrastu moguće neurorazvojnog porekla, dok je njeno kasnije ispoljavanje iz domena raspoloženja [16].

Iz studija sa blizancima, 70% varijabilnosti u ispoljavanju razdražljivosti objašnjeno je faktorima sredine koji čine blizance manje sličnim jedni drugima, kao što su neželjeni događaji koji se dešavaju jednom, ali ne i drugom blizancu [7, 35]. Na dalje, faktor životne sredine koji se označava kao sadržaj instrumentalnog učenja mladih od roditelja je takođe važan [7]. Naime, razdražljiva deca često žive u okruženjima koja donose nedosledne nagrade i kazne, što moguće potkrepljuje ometajuća ponašanja, jer je pokazano da nedosledno roditeljsko ponašanje povezano sa ljutnjom, agresijom i eksternalizujućim problemima dece [7, 37]. Međutim, postoji i interakcija genetskih i uticaja okruženja na ispoljavanje razdražljivosti kod mladih, jer je pokazano da nedostaci obrade vezani za nagradu i opasnosti kod dece sa genetskom komponentom, izazivaju određene reakcije i ponašanja i kod roditelja [7].

Lečenje

Vrlo malo studija je sprovedeno sa razdražljivošću kao primarnim ishodom istraživanja i većina saznanja o lečenju razdražljivosti zasniva se na efektima lečenja stanja koja su imala i pridruženu razdražljivost (npr. poremećaj ponašanja ili ADHD). Takođe, studije koje su pratile specifično efektivnost u kliničkim populacijama nedostaju, a razdražljivost je prepoznata kao jedna od važnih pedijatrijskih psihopatoloških simptoma koji iziskuju detaljne studije sa psihofarmacima [38]. Lečenje razdražljivosti bazira se na farmakološkim, nefarmakološkim i kombinovanim tretmanima [5, 39], a koji tretman će biti primenjen zavisi od odluke da li će se lečiti predominantno razdražljivost ili lečenje razdražljivosti u kontekstu prisutnih komorbiditeta.

Najviše dokaza o efikasnosti u lečenju razdražljivosti postoji za antipsihotike novije generacije. Jedno kliničko ispitivanje, koje nije bilo randomizovana studija ali uz razdražljivost kao primarnim ishodom praćenja, pokazalo je da male doze risperidona značajno smanjuju razdražljivost kod mladih sa ozbiljnom disregulacijom raspoloženja [40]. Skoro publikovana meta-analiza ispitivala je efikasnost dostupnih farmakoloških i nefarmakoloških intervencija za razdražljivost među mladima sa PSA, ADHD-om, poremećajima ponašanja, disruptivnim poremećajem disregulacije raspoloženja i/ili samo ozbiljnom disregulacijom raspoloženja [39]. Kada se uzmu u obzir dizajn studije, tip intervencije i klinička populacija, pokazano je da postoje čvrsti dokazi za visoku efikasnost farmakoloških intervencija, posebno antipsihotike druge generacije, ali i kombinovane farmakološke intervencije. Visoka efikasnost je pokazana za PSA, a umerena za ostale poremećaje. Ranija meta-analiza efikasnosti različitih farmakoloških tretmana pokazala je da kod dece i mladih sa agresijom uključujući razdražljivost, broj potreban za lečenje (eng. number needed to treat – NNT) bio je najkorisniji za antipsihotike druge generacije (3), zatim litijum i stimulanse (4) [41].

Na dalje, efikasnost kratkoročne terapije razdražljivosti risperidonom i aripiprazolom kod PSA je nesumnjivo dokazana [38, 42, 43], ali postoje i dokazi o mogućoj efikasnosti olanzapina [5]. Antipsihotici druge generacije takođe mogu biti efikasni u smanjenju razdražljivosti uz agresivnost kod dece sa sniženim intelektualnim funkcionisanjem i PSA [3].

Razdražljivost može povoljno reagovati na stimulanse u kontekstu ADHD-a. Meta-analize su pokazale srednju do visoku efikasnost stimulansa u lečenju agresije kod ADHD-a [5] i emocionalne nestabilnosti [44]. Post-hoc studije multimodalnog tretmana dece sa ADHD-om otkrile su da su stimulans ili stimulans uz bihevioralni tretman efikasniji od samog bihevioralnog tretmana u smanjenju razdražljivosti [45]. Ekspertska mišljenja su da optimizacija doze stimulansa može dovesti do smanjenja agresije i razdražljivosti čak i kod dece koja su prethodno lečena samo stimulansima [46]. Meta-analički dokazi takođe ukazuju

da lekovi koji se koriste za lečenje ADHD-a (naročito stimulansi i klonidin) značajno poboljšavaju emocionalnu disregulaciju i razdražljivost kod PSA [42].

Iako je malo studija ispitivalo upotrebu antidepresiva kod razdražljivosti, smatra se da je njihova efikasnost niska kod izolovane razdražljivosti, a čak i udruženo sa ometajućim ponašanjima [47]. Jedna manja studija mladih sa disruptivnim poremećajem disregulacije raspoloženja i ADHD-om pokazala je da citalopram uz metilfenidat smanjuje razdražljivost više od placeba i metilfenidata [48]. Indirektni dokazi kod odraslih pokazuju da su pojedini lekovi iz grupe selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI) efikasni u lečenju razdražljivosti, agresije i eksplozivnih izliva besa kod poremećaja raspoloženja i intermitentnog eksplozivnog poremećaja [3, 5].

Dokazi za upotrebu ostalih lekova su vrlo ograničeni. Iako litijum smanjuje agresiju kod poremećaja ponašanja, agresija je samo moguća posledica razdražljivosti i efikasnost litijuma je nepoznata [5]. Pritom, jedna randomizovana studija koje je tretirala razdražljivost nije otkrila nikakvu efikasnost litijuma u odnosu na placebo kod dece sa ozbiljnom disregulacijom raspoloženja [49]. Takođe, dokazi za upotrebu su ograničeni i indirektni za upotrebu valproata i karbamazepina, koji se inače koriste kao stabilizatori raspoloženja najčešće za lečenje bipolarnog poremećaja, kod hronične razdražljivosti mladih [5, 38]. Jedna meta-analiza je pokazala da je divalproeks, tip valproata, dodat stimulanu bio efikasniji kod dece koja ostaju agresivna uprkos optimizovanom tretmanu ADHD-a [50].

Ovde je važno istaći da se u Evropi većina lekova za pedijatrijsku razdražljivost koristi off-label [21], dok je Američka agencija za hranu i lekove odobrila risperidon i aripiprazol je za razdražljivost kod dece sa PSA [38]. U Srbiji ne postoje lekovi koji su odobreni za lečenje razdražljivosti kod dece ili odraslih, ali ako se razdražljivost razmatra u širem kontekstu poremećaja raspoloženja i ponašanja postoji nekoliko „off-label“ opcija. U Srbiji je odobren haloperidol (Haldol®) kod dece od 6 godina pa naviše za bolesti koje utiču na način razmišljanja, osećanja ili ponašanja, a što uključuje psihijatrijske poremećaje (kao što je shizofrenija ili bipolarni poremećaj) i probleme sa ponašanjem. Hlorpromazin je takođe registrovan za lečenje nasilnog i opasnog impulsivnog ponašanja. Risperidon (Rissar®, Rispolet®) indikovano je za kratkotrajnu simptomatsku terapiju (do 6 nedelja) perzistentne agresije u poremećaju ponašanja kod dece uzrasta 5 ili više godina i adolescenata sa inteligencijom ispod proseka ili mentalnom retardacijom. Takođe, je aripiprazol (Bipodis®) registrovan da se koristi za lečenje odraslih osoba i adolescenata uzrasta od 13 godina i starijih sa bolestima koje se manifestuju simptomima kao što su osećaj ushićenosti, višak energije, smanjena potreba za snom, vrlo brz govor i ubrzan tok misli i ponekad teška razdražljivost.

Na kraju, postoje različite nefarmakološke intervencije razdražljivosti, koje se predominantno zasnivaju na funkcionalnoj analizi ponašanja da se identifikuju i ciljaju faktori koji pokreću i pojačavaju, odnosno sprečavaju javljanje razdražljivosti, te naučile dete i porodicu efikasnijim strategijama suočavanja i nošenja. Ipak, dokazi za efikasnost nefarmakoloških tretmana se baziraju prvenstveno na intervencijama usmerenim ka porodici i pokazana je prvenstveno efektivnost intervencija koje se tiču obuke roditelja za nošenje sa decom koja imaju hroničnu razdražljivost [5]. Smatra se da je razdražljivost emocija koju značajno oblikuje okruženje, te odnosi između roditelja i dece koje karakteriše razdražljivost predstavljaju i cilj roditeljskih intervencija [3]. Na dalje, postoji nekoliko psihosocijalnih intervencija koje su razvijene za kliničke sindrome povezane sa razdražljivošću zasnovane na intervencije iz domena kognitivno-bihejvioralnih terapija [51], gde su naročito efikasne individualna ili grupne terapija i trening socijalnih veština [3, 5]. Za kontrolu i tretman situacionih izliva ljutnje najčešće se koriste intervencije koje se zasnivaju na podučavanju i jačanje veština prilagodljivijeg suočavanja i rešavanja problema [15].

Zaključak

Danas se razdražljivost shvata u kontekstu postanja povećane sklonost ka ljutnji, koja se stabilno ispoljava tokom vremena. Iako razdražljivost nije poremećaj sam za sebe, kardinalni simptom je poremećaja protivljenja i prkosa sa hroničnom razdražljivošću-ljutnjom, a prisutna je kao pridruženi simptom kod različitih internalizujućih i eksternalizujućih poremećaja. Pretpostavlja se da razdražljivost nastaje usled smanjene tolerancija na frustraciju i sniženog prag za percepciju spoljnih stimulansa kao preteće, da je umereno nasledna osobina, ali sa značajnim uticajima sredine na njen razvoj i tok. Lečenje se bazira na farmakološkim, nefarmakološkim i kombinovanim tretmanima, ali postoji dokazana efikasnost farmakoloških intervencija za antipsihotike druge generacije.

Preneto iz šireg konteksta medicine [1], uzimajući u obzir i fiziološke ili biološke korelate [17], kognitivnu organizaciju [5, 7, 13, 32] kao i aktualne klasifikacione sisteme [2, 8, 9], koncept razdražljivosti bi mogao imati značajno šire shvatanje i kliničke implikacije. Razdražljivost bi šire gledano predstavljala individualno specifičnu, povišenu reaktivnost na stimulse ili situacije iz okoline sa emocionalnim, kognitivnim, fiziološkim i bihejvioralnim manifestacijama koje nisu psihopatološki specifične. Tako, razdražljivost bi bila transdijagnostički fenotip koji ima specifične odlike koje je definišu i može se smatrati izolovanom kliničkim dimenzijom, odlikom specifičnog poremećaja ili prisutna u kontekstu drugih poremećaja, koji ne moraju da budu psihijatrijski samo. Na dalje, iako se smatra da je

ljutnja suštinska emocionalna manifestacija razdražljivosti, uz agresiju kao ponašanje, te se i izdvaja se kao psihopatološka dimenzija [52], emocionalna disregulacija, kao hijerarhijski viša dimenzija [5], bi bila šira odrednica i konstrukt u osnovi, manifestovana bilo kojom neregulisanom negativnom emocijom, a koje mogu da nastanu usled niske tolerantnosti frustracije, nepredvidljivost i smanjene kontrole emocija, sniženog prag za reagovanje na negativne emocionalne stimulanse, i nesrazmerna i neopravdana emocionalna reaktivnost [17]. Na dalje, kognitivne manifestacije razdražljivost, pored postojanja promena u organizaciji kognicije na više nivoa [13, 32] ili dominantnih hostilnih evaluacija [17], mogle bi da uključuju i neke specifične procese mišljenja koji se tiču na primer negativne kognitivne sklonosti (tj. tendencija da se negativno tumače događaji), preokupacije (tj. prekomerna fokusiranost na negativne agresivne misli), impulsivnosti (tj. teškoće u kontroli misli i dela mogu dovesti do brzopletih i reaktivnih odgovora) i poteškoće sa shvatanjem (tj. problemi sa razumevanjem tuđeg gledišta). Tako bi se razmatralo i da postoji kod razdražljivosti poremećaj mišljenja kao širi transdijagnostički fenomen, koji je već prepoznat kao mogući opšti psihopatološki fenomen [53]. Na dalje, iako nedovoljno istražene, fiziološke manifestacije uključivale bi promene i disfunkcionalni odgovor hipotalamus-hipofiza osovine [54], kao i kardiovaskularnu pobuđenost kod razdražljivosti (tj. varijabilnost otkucaja srca) [55]. Na kraju, kao bihevioralne manifestacije, iako je opšte prihvaćeno da razdražljivost vodi u agresiju [7, 15], šire gledano, može da uključe i različite druge maladaptivne bihevioralne tendencije kao aktivno izbegavanje, poricanje i zavisnička ponašanja.

Ovako šire shvatanje razdražljivosti kao složen, transdijagnostički fenotip raspoloženja, kognicije i ponašanja ima važne kliničke implikacije naročito za rano prepoznavanje i lečenje koje može sprečiti razvoj ozbiljnijih psihijatrijskih poremećaja i narušenog funkcionisanja. Na prvom mestu je sveobuhvatniji pristup dijagnostici i umesto fokusiranja na jedan specifičan poremećaj, kliničari mogu da sagledaju širu sliku pacijentovog stanja gde dominira razdražljivost. Takođe, fokus može biti i na određene aspekte razdražljivosti gledano u vremenski period; tonične ili fazične komponente [8]. Na drugoj strani, razdražljivost kao potencijalni zajednički imenitelj različitih poremećaja, bi mogla da omogućiti precizniju diferencijalnu dijagnozu. Pritom se sada hronična razdražljivost može dijagnostikovati i kao izolovani entitet, ako postoje i problemi sa ponašanjem, prema MKB-11 [9]. Treće, moguće bi bilo individualizovati pristup lečenju koji bi bilo usmeren ne samo na specifične pridružene simptome ili poremećaje, već na samu razdražljivost i njene karakteristike, a što bi se moglo prilagoditi individualnim potrebama pacijenta. Tako, cilj lečenja može biti da se eliminišu ili

bar značajno umanje, emocionalni izlivi [15], a lečenje lekovima bi trebalo da je po principu obezbeđivanja smirenosti smanjenjem reaktivnosti, a ne „sedacije“ [11].

Uprkos napretku u poslednjih dvadesetak godina, razdražljivost kod mladih i dalje predstavlja složeno pitanje s mnogo nejasnoća. Buduća istraživanja koja se fokusiraju na mapiranje osnovne neurobiologije do fenomenologije razdražljivosti [10], kao glavnog ishoda proučavanja, mogla bi da omoguće da bolje razumemo uzroke, razvoj i posledice razdražljivosti i kako bismo preciznije odredili mesto razdražljivosti u okviru psihijatrije i medicine, ali prvenstveno unapredili kliničku praksu, kroz razvoj efikasnijih tretmana.

Izjava o sukobu interesa: Autori nemaju sukobe interesa.

Korespondencija/ correspondence :

Dejan Stevanović

Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu,

Dr Subotića starijeg 6, 11000 Beograd, Srbija,

E-mail: Stevanovic.dejan79@gmail.com

Irritability in children and adolescents:

Contemporary perspectives and clinical implications

Dejan Stevanović¹, Teodor Stevanović

¹ Clinic for Neurology and Psychiatry for Children and Youth, Belgrade, Serbia.

Abstract

Although pathological irritability has long been studied, intensive research in the last twenty years has brought significant findings about its etiology and potential therapies. This overview gives the current understanding, diagnostic aspects, neuropsychobiological characteristics and treatment of irritability in children and adolescents. Irritability is understood today as an increased tendency to anger that manifests itself stably over time. Although not a disorder, irritability is a cardinal symptom of oppositional defiant disorder with chronic irritability-anger. It is also present as an associated symptom in various internalizing and externalizing disorders, and is especially associated with depression, anxiety disorders, autism, and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). It is assumed that it arises due to reduced tolerance to frustration and a lowered threshold for the perception of external stimuli as threatening, as well as being a hereditary feature significantly dependent on environmental influences. Treatment is based on pharmacological, non-pharmacological and combined treatments, whereby second-generation antipsychotics are proven to be the most effective. A broader understanding of irritability as a complex transdiagnostic, psychopathological phenotype of mood, cognition and behavior, and a common denominator of various disorders, has important clinical implications, especially for early recognition, correct diagnosis and effective treatment.

Keywords: psychopathology; transdiagnostic; frustration; anger; youth.

Literatura / Literature

1. Toohey MJ, DiGiuseppe R. Defining and measuring irritability: Construct clarification and differentiation. *Clin Psychol Rev* 2017;53:93–108.
2. World Health Organization. Clinical descriptions and diagnostic requirements for ICD-11 mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. World Health Organization; 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240077263>
3. 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(7):556-570.
4. Mikita N, Stringaris A. Mood dysregulation. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013;22:11-6.
5. Stringaris A, Vidal-Ribas P, Brotman MA, Leibenluft E. Practitioner Review: Definition, recognition, and treatment challenges of irritability in young people. *J Child Psychol Psychiatry* 2018; 59(7):721–39.
6. Correll CU, Blader JC. Antipsychotic use in youth without psychosis: a double-edged sword. *JAMA psychiatry*. 2015;72(9):859-60.
7. Brotman MA, Kircanski K, Stringaris A, Pine DS, Leibenluft E. Irritability in youths: A translational model. *Am J Psychiatry*. 2017;174(6):520-32.
8. American Psychiatric Association DS. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American psychiatric association; 2013.
9. World Health Organization. *ICD-11: International classification of diseases* (11th revision). 2022, <https://icd.who.int/>
10. Bell E, Boyce P, Porter RJ, Bryant RA, Malhi GS. Irritability in mood disorders: neurobiological underpinnings and implications for pharmacological intervention. *CNS drugs* 2021; 35(6):619-41.
11. Stringaris, A. Definition and presentation of Irritability. Multi-Stakeholder Meeting on Paediatric Irritability, 18-19 March 2024, Nice, France
12. Evans SC, Burke JD, Roberts MC, Fite PJ, Lochman JE, De La Peña FR, et al. Irritability in child and adolescent psychopathology: An integrative review for ICD-11. *Clin Psychol Rev* 2017; 53:29–45.
13. Leibenluft E. Pediatric irritability: a systems neuroscience approach. *Trends Cogn Sci* 2017; 21(4):277-89.

14. Evans SC, Karlovich AR, Khurana S, Edelman A, Buza B, Riddle W, et al. Evidence Base Update on the Assessment of Irritability, Anger, and Aggression in Youth. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2024; 53(2):277–308.
15. Carlson GA, Singh MK, Amaya-Jackson L, Benton TD, Althoff RR, Bellonci C, et al. Narrative Review: Impairing Emotional Outbursts: What They Are and What We Should Do About Them. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2023;62(2):135–50.
16. Leibenluft E, Allen LE, Althoff RR, Brotman MA, Burke JD, Carlson GA, et al. Irritability in Youths: A Critical Integrative Review. *Am J Psychiatry* 2024; 181(4):275–90.
17. Saatchi B, Olshansky EF, Fortier MA. Irritability: A concept analysis. *Int J Mental Health Nurs* 2023; 32(5):1193-210.
18. Krieger FV, Leibenluft E, Stringaris A, Polanczyk GV. Irritability in children and adolescents: past concepts, current debates, and future opportunities. *Rev Bras Psiquiatr* 2013; 35:S32–S39.
19. Copeland WE, Brotman MA, Costello EJ. Normative irritability in youth: developmental findings from the Great Smoky Mountains Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54(8): 635-42.
20. Silver J, Sorcher L, Carlson GA, Dougherty LR, Klein DN. Irritability across adolescence: Examining longitudinal trajectory, stability, and associations with psychopathology and functioning at age 18. *J Affect Dis* 2024;354:611–8.
21. Moreno, C. Setting the scene and defining unmet needs. Multi-Stakeholder Meeting on Paediatric Irritability, 18-19 March 2024, Nice, France
22. Evans SC, Corteselli KA, Edelman A, Scott H, Weisz JR. Is irritability a top problem in youth mental health care? A multi-informant, multi-method investigation. *Child Psychiatr Human Devel* 2023;54(4):1027-41.
23. Stringaris A, Goodman R. Three dimensions of oppositionality in youth. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:216-223.
24. 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(9):1048–54.
25. Orri M, Galera C, Turecki G, Forte A, Renaud J, Boivin M, et al. Association of Childhood Irritability and Depressive/Anxious Mood Profiles With Adolescent Suicidal Ideation and Attempts. *JAMA Psychiatry* 2018;75(5):465.
26. Pickles A, Aglan A, Collishaw S, Messer J, Rutter M, Maughan B. Predictors of suicidality across the life span: the Isle of Wight study. *Psychol med* 2010;40(9):1453-66.

27. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, Young S, Kahle J, Woods AG, Arnold LE. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC medicine*. 2012 Dec;10:1-5.
28. Simonoff E, Jones CR, Pickles A, Happé F, Baird G, Charman T. Severe mood problems in adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012 Nov;53(11):1157-66.
29. Krebs G, Bolhuis K, Heyman I, Mataix-Cols D, Turner C, Stringaris A. Temper outbursts in paediatric obsessive-compulsive disorder and their association with depressed mood and treatment outcome. *J Child Psychol Psychiatr* 2013;54(3):313–322.
30. Leibenluft E, Avenevoli S. Paper presented at: National Institute of Mental Health workshop Childhood Irritability and the Pathophysiology of Mental Illness 2014; Bethesda, MD: National Institute of Mental Health.
31. Quiñones-Camacho LE, Fishburn FA, Camacho MC, Hlutkowsky CO, Huppert TJ, Wakschlag LS, Perlman SB. Parent–child neural synchrony: a novel approach to elucidating dyadic correlates of preschool irritability. *J Child Psychol Psychiatry* 2020; 61(11):1213-23.
32. Elvin OM, Modecki KL, Waters AM. An Expanded Conceptual Framework for Understanding Irritability in Childhood: The Role of Cognitive Control Processes. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2024; 27(2):381-406.
33. Nielsen AN, Wakschlag LS, Norton ES. Linking irritability and functional brain networks: A transdiagnostic case for expanding consideration of development and environment in RDoC. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 129: 231-44.
34. Roberson-Nay R, Leibenluft E, Brotman MA, et al. Longitudinal stability of genetic and environmental influences on irritability: from childhood to young adulthood. *Am J Psychiatry* 2015;172:657-664.
35. 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.
36. Savage J, Verhulst B, Copeland W, Althoff RR, Lichtenstein P, Roberson- Nay R. A genetically informed study of the longitudinal relation between irritability and anxious/depressed symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:377-384.
37. Becht AI, Prinzie P, Dekovi_c M, et al: Child personality facets and overreactive parenting as predictors of aggression and rulebreaking trajectories from childhood to adolescence. *Dev Psychopathol* 2016; 28:399–413

38. Cortese S, Purper-Ouakil D, Apter A, et al. Psychopharmacology in children and adolescents: unmet needs and opportunities. *Lan Psychiatr* 2024; 11(2):143-54.
39. Breaux R, Baweja R, Eadeh HM, et al. Systematic review and meta-analysis: pharmacological and nonpharmacological interventions for persistent nonepisodic irritability. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2023; 62(3):318-34.
40. Krieger FV, Pheula GF, Coelho R, et al. An open-label trial of risperidone in children and adolescents with severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21:237-243.
41. Scotto Rosato N, Correll CU, Pappadopulos E, et al. Treatment of maladaptive aggression in youth: CERT guidelines II. Treatments and ongoing management. *Pediatrics* 2012; 129(6):e1577-86.
42. de Pablo GS, Jordá CP, Vaquerizo-Serrano J, et al. Systematic review and meta-analysis: efficacy of pharmacological interventions for irritability and emotional dysregulation in autism spectrum disorder and predictors of response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2023; 62(2):151-68.
43. Choi H, Kim JH, Yang HS, et al. Pharmacological and non-pharmacological interventions for irritability in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis with the GRADE assessment. *Mol Autism* 2024; 15(1):7.
44. Shaw P, Stringaris A, Nigg J, Leibenluft E. Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171: 276-293.
45. Fernandez de la Cruz L, Simonoff E, McGough JJ, Halperin JM, Arnold LE, Stringaris A. Treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and irritability: results from the multimodal treatment study of children with ADHD (MTA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54:62-70.e3.
46. Cortese, S. Treatments for emotional dysregulation in ADHD. Multi-Stakeholder Meeting on Paediatric Irritability, 18-19 March 2024, Nice, France
47. Kim S, Boylan K. Effectiveness of antidepressant medications for symptoms of irritability and disruptive behaviors in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016; 26:694–704.
48. Towbin K, Vidal-Ribas P, Brotman MA, et al: A double-blind randomized placebo-controlled trial of citalopram adjunctive to stimulant medication in youth with chronic severe irritability. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020; 59:350–361

49. Dickstein DP, Towbin KE, Van Der Veen JW, et al. Randomized doubleblind placebo-controlled trial of lithium in youths with severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:61-73.
50. Blader JC, Schooler NR, Jensen PS, Pliszka SR, Kafantaris V. Adjunctive divalproex versus placebo for children with ADHD and aggression refractory to stimulant monotherapy. *Am J Psychiatry* 2009;166:1392-1401
51. Sukhodolsky DG, Smith SD, McCauley SA, Ibrahim K, Piasecka JB. Behavioral interventions for anger, irritability, and aggression in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016; 26:58–64.
52. Ćirović N, Stevanovic D, Nguyen HTM, Meszaros ZS, Kerekes N. Thought and mood/arousal disturbances as central broad dimensions in youth psychopathology: A network analysis. *Neuroscience App* 2024; 3(Suppl 1): 103951.
53. Caspi A, Houts RM, Fisher HL, Danese A, Moffitt TE. The general factor of psychopathology (p): Choosing among competing models and interpreting p. *Clin Psychol Sci* 2024;12(1):53-82.
54. Kessel EM, Frost A, Goldstein BL, Black SR, Dougherty LR, Carlson GA, Klein DN. Developmental pathways from preschool irritability to multifinality in early adolescence: The role of diurnal cortisol. *Psychol Med* 2021; 51(5):761-9.
55. Naim R, Goodwin MS, Dombek K, Revzina O, Agorsor C, Lee K, Zapp C, Freitag GF, Haller SP, Cardinale E, Jangraw D. Cardiovascular reactivity as a measure of irritability in a transdiagnostic sample of youth: Preliminary associations. *International Journal of Method Psychiatr Res* 2021; 30(4):e1890.