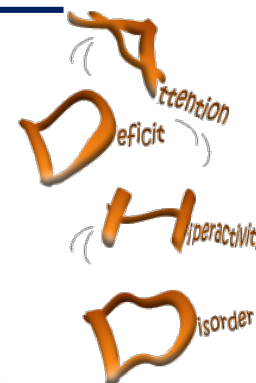


Milano, 9 novembre 2015



PERCORSI EVOLUTIVI NEI DISTURBI DELLO SVILUPPO

Gabriele Masi

*IRCCS Stella Maris, Istituto di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza
UOC di Psichiatria e Psicofarmacologia dell'Età Evolutiva*



Percorsi evolutivi nei disturbi dello sviluppo

Gabriele Masi

IRCCS Stella Maris, Istituto di Neuropsichiatria dell'Infanzia
e dell'Adolescenza, Calambrone (PI)

UOC di Psichiatria e Psicofarmacologia dell'Età Evolutiva

- A.** Circa il 75% dei disturbi psichiatrici degli adulti è preceduta da disturbi ad esordio prima dei 18 anni (50% prima dei 15 anni).
- B.** La psicopatologia infantile è spesso diversa da quella che ritroveremo nell'adulto (sviluppo eterotipico).
- C.** La definizione delle traiettorie evolutive dei più importanti disturbi psichiatrici ha un importante valore preventivo sulla salute mentale della popolazione.

STORIA NATURALE

ADHD è generalmente il primo disturbo a manifestarsi, inizialmente non è in comorbidità, giustifica gran parte del quadro clinico, e la sua cura determina un cambiamento significativo.

STORIA NATURALE

Con la crescita, emergono, in modo in parte prevedibile, le diverse comorbidità, esternalizzanti e/o internalizzanti, il quadro clinico si fa più complesso, ADHD diventa una **componente** del quadro clinico (non sempre la più importante), la sua cura non necessariamente è prioritaria, **ma la sua presenza continua ad influenzare il quadro clinico.**

Comorbidità e diagnosi

- La comorbidità è uno dei fattori principali di mancata diagnosi di ADHD
- Esiste spesso una gerarchia implicita nell'approccio diagnostico, con diagnosi di primo livello (disturbi affettivi, disturbi dirompenti) e di secondo livello (ADHD)
- Le prime possono oscurare le seconde (diagnostic overshadowing)
- “Non è un vero ADHD”, “L'ADHD non è il problema principale” “La cura dell'ADHD non è prioritaria” “Curare l'ADHD può destabilizzare”

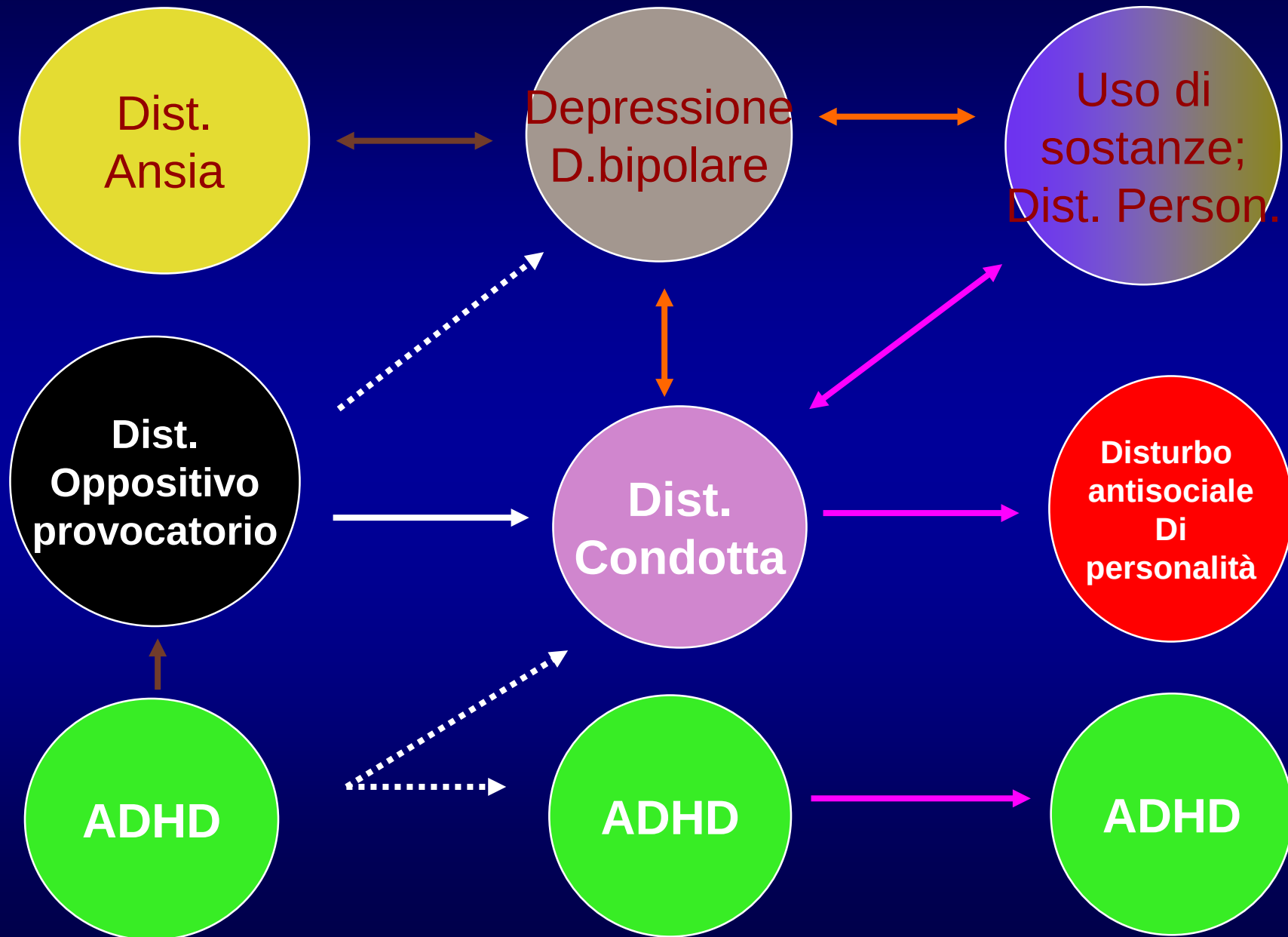
Percorsi evolutivi

- Mantenimento (cambiamento) di ADHD
- Complicazione con ansia/depressione
- Sovrapposizione di comorbidità complesse
- disturbi dirompenti: disturbo della condotta, disturbo antisociale
- disturbo bipolare
- disturbo da uso di sostanze
- Disturbi dello spettro autistico?

Infanzia

Adolescenza

Età adulta



Comorbidità

- In che modo l'ADHD influenza i quadri clinici con cui si associa in comorbidità ?
- Aumento del rischio
- Esordio più precoce
- Evoluzione più grave e persistente
- Peggior risposta ai trattamenti
- Specifici fenotipi clinici?
- Quale è l'influenza della cura dell'ADHD sulla storia naturale del disturbo?

«Comorbidità» psichiatrica

- Molto frequente (40%)

Disturbo oppositivo-provocatorio, Disturbo della condotta

- Frequente (30%)

Disturbi d'ansia, Disturbi specifici di apprendimento,
Disturbo evolutivo specifico della funzione motoria

- Moderatamente frequente (15%-20%)

Disturbi dell'umore (depressione, bipolare), Tic (sindrome di Tourette), Disturbo ossessivo-compulsivo, Disturbi dello spettro autistico

Circa il 70% dei pazienti con ADHD in contesti clinici non hanno l'ADHD puro, ma quadri misti

ADHD in tarda adolescenza - età adulta

Storia naturale in rapporto alle comorbidità

Comorbidità in adulti con ADHD

	%	OR
<u>Disturbo degli impulsi</u>	69	5.9
Disturbi dell'umore	45	3.0
Disturbi d'ansia	59	3.2
Uso di sostanze	35	2.8
Qualsiasi disturbo psichiatrico	88	6.3

National Comorbidity Survey, Kessler et al., 2004

Disturbi dirompenti, del controllo degli impulsi e della condotta nel DSM-5

- Condizioni in cui vi sia un problema specifico di controllo delle emozioni e del comportamento
- Comune spettro esternalizzante caratterizzato da una dimensione temperamentale denominata disinibizione e da una emozionalità negativa.
- Questo tratto di personalità presenta elevata comorbidità con SUD e evoluzione possibile in Disturbo Antisociale di Personalità

- La clinica dei disturbi dirompenti del comportamento e dei disturbi dell'umore nei bambini e negli adolescenti è andata caratterizzandosi per una parziale sovrapposizione, alla base delle difficoltà di **diagnosi differenziale (“irritabilità”)**.
- La confusione diagnostica è complicata dalla frequente associazione tra i sintomi dei due disturbi (la “**comorbidità**”)

- L' **ADHD** è in posizione strategica in questa questione, essendo un possibile precursore sia dei disturbi dirompenti del comportamento sia da disregolazione dell'umore (“bipolare”)
- La presenza di ADHD si associa con una anticipazione dell'esordio dei disturbi cui si associa (disturbi dell'umore e disturbi dirompenti), ma anche verso lo sviluppo di specifici sottotipi (gravità, comorbidità, cronicità, resistenza ai trattamenti)

Three dimensions of oppositionality in youth

Argyris Stringaris and Robert Goodman

King's College London Institute of Psychiatry, London, UK

Background: Oppositional defiant disorder (ODD) in youth is a strong predictor of mental illness yet the wide range of associations with psychiatric disorders remains largely unexplained. The aim of this study was to investigate whether the identification of irritable, headstrong and hurtful dimensions within youth oppositionality would clarify the pattern of associations between oppositionality and a wide range of psychopathology in early and adult life. **Methods:** Cross-sectional data from national mental health surveys including 18,415 subjects aged 5–16 in the United Kingdom. The main outcome measures were the associations between *a priori* hypothesised dimensions of oppositionality with psychiatric disorders and symptoms; parent and teacher-derived information were used in multivariate regression analysis. **Results:** Our three *a priori* dimensions had very different associations with disorders and symptom scales. Irritability was the only predictor of emotional disorders (parent report: OR = 3.26 [CI 95% 2.79, 3.80]; teacher report: OR = 2.78 [2.39, 3.22]); the hurtful dimension was particularly strongly associated with seeming cold-blooded or callous (parent report: β = .32 [.27, .37]; teacher report: .33 [.30, .36]); and the headstrong dimension was most strongly associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD; parent report: OR = 3.21 [2.43, 4.23]; teacher report : OR = 7.18 [5.25, 9.82]). All three dimensions were associated with conduct disorder, with the headstrong dimension being the main predictor of non-aggressive symptoms (parent report: β = .31 [.27, .34]; teacher report: .43 [.40, .45]), and with the hurtful dimension being the main predictor of aggressive symptoms (parent report: β = .35 [.32, .39]; teacher report: .40 [.39, .42]). **Conclusions:** The three dimensions of oppositionality have distinctive external correlates, suggesting they may also be differential predictors of aetiology, prognosis and treatment responsiveness. **Keywords:** Oppositional

Disturbo oppositivo-provocatorio in DSM-5

- A. Un pattern persistente di umore arrabbiato/irritabile , comportamenti polemici /sfidanti o vendicativi che durano almeno 6 mesi, periodo nel quale sono stati presenti almeno 4 sintomi tra quelli presenti nelle seguenti categorie e che sono stati osservati durante l'interazione con almeno un individuo che non è un fratello.

Arrabbiato/ Umore Irritabile

Spesso perde il controllo
Spesso è permaloso o facilmente si annoia
Spesso è arrabbiato e risentito

Impulsivo/ Ostinato

Litiga spesso con adulti, bambini e adolescenti
Spesso si rifiuta o si oppone a soddisfare le richieste di figure adulte
Spesso infastidisce gli altri
Spesso biasima gli altri per errori

Aggressivo/Ostile/ Vendicativo

E' stato spietato o vendicativo almeno 2 volte negli ultimi 6 mesi

DOP e traiettorie evolutive



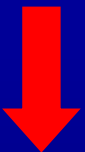
Irritabile/
emozionalità
negativa



Dannoso/
aggressivo
premeditato



Ostinato/
impulsivo



Disturbo di Condotta

Modalità di comportamento ripetitiva e persistente di violazione di regole/norme appropriate per l'età o dei diritti fondamentali degli altri.

- *Aggressione ad animali o persone*
- *Distruzione di proprietà*
- *Frode o furto*
- *Gravi violazioni di regole*

Disturbi Dirompenti del Comportamento

Il 40% dei soggetti ADHD ha un DOP.
**ADHD+DOP è fattore di rischio per >
transizione DOP-DC e per DC precoce.**

Associazione ADHD-DC (10-15%):

- sottotipo più grave,
- più resistente ai trattamenti psicoeducativi
- prognosi sociale + negativa,

Il rischio antisociale dell'ADHD non è diretto,
ma mediato dalla comorbidità con DC (precoce)

Mediatore prognostico: **condizioni sociali.**

Due sottotipi di DC proposti dal DSM IV - 5:

- ✓ Childhood-onset subtype: inizio prima di 10 anni
- ✓ Adolescent-onset subtype: assenza di criteri di DC prima di 10 anni.

L'esordio precoce predice una prognosi peggiore ed un aumentato rischio di disturbo antisociale di personalità e di disturbo da uso di sostanze in età adulta

Clinical and comorbidity features in CD (n=198)

Gender, Males, n (%)	153 (77.3)
Prepuberal onset of CD, n (%)	94 (47.5)
CGI-Severity (baseline), mean (sd)	4.9 (.9)
Responders, n (%)	107 (54)

<u>Lifetime comorbidity, n (%)</u>	
Generalized Anxiety Disorder	69 (34.8)
Separation Anxiety	40 (20.2)
Panic Disorder-Agoraphobia	11 (5.6)
Social phobia	46 (23.2)
Simple phobias	39 (19.7)
Obsessive-Compulsive Disorder	42 (21.2)
Depression	46 (23.2)
Bipolar disorder	91 (45.9)
ADHD	122 (61.6)
Substance use	77 (38.9)

Masi et al. Compr Psychiatry, 2008

Clinical and comorbidity features in CD (n=198)

	onset <12 ys N=94	onset > 12 ys N=104	p
Gender (males), n (%)	76 (80.9)	77 (74.0)	.331
SES, mean (sd)	2.9 (.9)	3.3 (.9)	.002*
CGI-S (basel.), mean (sd)	5.1 (.9)	4.7 (.9)	.002*
CGI-I, mean (sd)	2.6 (.8)	2.6 (1)	1.000
C-GAS (basel.), mean (sd)	39.8 (6.2)	43.1 (8.2)	.002*
Responders, n (%)	52 (55.3)	55 (52.9)	.841
<u>Lifetime comorbidity, n (%)</u>			
Gener. anxiety dis.	32 (34.0)	37 (35.6)	.939
Depression	20 (21.3)	25 (24.0)	.769
Bipolar disorder	48 (51.1)	43 (41.3)	.220
Separ. anxiety disord.	18 (19.1)	22 (21.2)	.862
Panic disorder	7 (7.4)	4 (3.8)	.427
Social phobia	15 (16.0)	31 (29.8)	.033
Simple phobias	15 (16.0)	24 (23.1)	.281
Obsess. Compuls. Dis.	20 (21.3)	22 (21.2)	.878
ADHD	69 (73.4)	53 (51.0)	.002*

Masi et al., Compr. Psychiatry, 2008

DOP e traiettorie evolutive



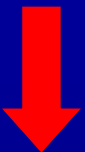
Irritabile/
emozionalità
negativa



Dannoso/
aggressivo
premeditato



Ostinato/
impulsivo



TIPI DIVERSI DI AGGRESSIVITA'

Aggressività impulsiva o reattiva

Improvvisa, spesso associata ad uno stato affettivo intenso (eccitazione, rabbia), non programmata né finalizzata all'ottenimento di un vantaggio, esplosiva ed esplicita.

La reazione è spesso legata alla percezione non realistica e persecutoria di una minaccia esterna, della quale il soggetto è del tutto convinto (distorsione cognitiva), per cui egli tende a reagire con aggressività eccessiva.

DOP e traiettorie evolutive



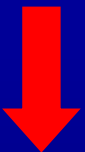
Irritabile/
emozionalità
negativa



Dannoso/
aggressivo
premeditato



Ostinato/
impulsivo



TIPI DIVERSI DI AGGRESSIVITA'

Aggressività predatoria

Non impulsiva, finalizzata all'ottenimento di un vantaggio, programmata, spesso subdola e furtiva, spesso non associata ad uno stato affettivo significativo.

L'obiettivo è ottenere il possesso di un oggetto (object-oriented) o il dominio su una persona (person-oriented). Si esprime attraverso la coercizione, o l'attacco a scopo di furto, o la vittimizzazione dei più deboli.

DISTURBO DELLA CONDOTTA (DSM 5)

With limited prosocial emotions

- Lack of remorse or guilt
- Callous – Lack of empathy
- Uncorcerned about performance
- Shallow or deficient affect

DC Specifier

Con emozionalità prosociale limitata

- **Scarso rimorso o scarso senso di colpa:** non si sente cattivo o in colpa quando fa qualcosa di sbagliato (escludere il rimorso se espresso solamente quando il soggetto si sente scoperto e/o se sa di dover essere punito). Il soggetto mostra un globale deficit rispetto alla capacità di valutare le conseguenze delle sue azioni. Per esempio, il soggetto non prova rimorso dopo aver ferito qualcuno o non si preoccupa delle conseguenze relative al non aver rispettato le regole. Il soggetto raramente ammette di essersi sbagliato e in genere dà la colpa agli altri per le conseguenze delle sue azioni.

DC Specifier

Con emozionalità prosociale limitata

- **Freddezza, scarsa empatia:** ignora e non si occupa dei sentimenti degli altri. Il soggetto viene descritto come freddo e indifferente. Il soggetto appare maggiormente preoccupato per gli effetti del comportamento degli altri nei propri confronti, piuttosto che per gli effetti che le sue azioni hanno sugli altri, anche quando provoca gravi danni agli altri.

DC Specifier

Con emozionalità prosociale limitata

- **Non si preoccupa delle proprie prestazioni:** non si mostra preoccupato se presenta prestazioni scarse o comunque problematiche in ambito scolastico, lavorativo o in altre attività. Il soggetto non fa gli sforzi necessari per svolgere i suoi compiti in modo positivo, anche quando le richieste sono chiare e in genere dà agli altri la colpa dei suoi insuccessi e dei risultati scarsi.

DC Specifier

Con emozionalità prosociale limitata

- **Superficiale o anaffettivo:** non esprime o mostra i propri sentimenti agli altri, eccetto che in un modo superficiale o non sincero (ad esempio, le azioni contraddicono le emozioni mostrate, può passare rapidamente da un emozioni on a emozioni off) o quando le espressioni emotive sono usate per ottenere un vantaggio (ad esempio, esprime emozioni per manipolare intimidire gli altri).

Disturbo antisociale di personalità

- Incapacità di conformarsi alle norme sociali, con condotte suscettibili di arresto
- Disonestà (mentire, truffare per profitto personale, ecc.)
- Impulsività o incapacità a pianificare
- Irritabilità, aggressività (scontri o assalti fisici ripetuti)
- Inosservanza spericolata della sicurezza propria o altrui
- Irresponsabilità abituale (mantenere un lavoro, o di far fronte ad obblighi finanziari)
- Mancanza di rimorso dopo un danno arrecato ad altri

Tale quadro si manifesta dopo 15 anni, è stabile, e compromette il funzionamento sociale o lavorativo.

Strumenti di valutazione della Psicopatia e tratti CU

- **APSD: Antisocial Process Screening Device** : 20 -item (score 0-1-2)
(Frick, Hare 2001)



- **Calloso-anemozionali (6 item)**
- Narcisismo (7 item)
- Impulsività (5 item)



- **ICU: Inventory of Collous Unemotional Traits**: 24 -item(score 0-1-2-3)
(Frick 2003)



1. Callosità (11 item)
2. Indifferenza (8 item)
3. Anemozionalità (5 item)

Farmacoterapia della aggressività impulsiva

La aggressività predatoria è il più importante predittore di **risposta negativa** all'intervento farmacologico, con **antipsicotici atipici** (Masi, Milone et al., Eur. Psychiatry, 2007) e **litio** (Masi, Milone et al., CNS Drugs, 2009).

PREDICTORS OF NON-RESPONSE TO PSYCHOSOCIAL TREATMENT IN DBDs

(Masi et al, J Child Adolesc Psychopharmacol, 2011)

Methods: The sample consisted of 38 youths, ODD/CD, 6-month therapeutic program.

Results: 44.7% non-responders were more impaired at the baseline (CGI-S, C-GAS), had **higher scores of predatory aggression** (affective aggression did not differ between groups) **and higher scores in CU trait of APSD and in ICU (callous trait)**, but these differences did not survive Bonferroni correction.

Conclusions: **Severity at the baseline and predatory aggression** are negative predictors of psychosocial treatment, while the role of the callous trait needs more exploration in larger samples.

RESPONSE TO TREATMENTS IN YOUTH WITH DISRUPTIVE BEHAVIOR DISORDERS

(Masi et al., Compr Psychiatry 2013)

- **Method:** 118 youths, 12-months multimodal intervention, (41% associated pharmacotherapy)
- **Results:** 58 patients (49.2%) were non-responders. They had more frequently CD than ODD, a comorbid mood disorder, higher CBCL scores in rule-breaking behavior, and higher APSD scores.
- The linear blockwise regression indicated that pre-treatment functional impairment (C-GAS) and baseline CU trait were predictors of non-response.
- The logistic regression indicated that **only baseline APSD-CU** trait was a predictor of non-response.

Tratto Calloso-Anemozionale in non CD

Herpers et al., ECAP 2015

1018 referred non CD children referred rated by parents in CU traits and QoL + DSM diagnoses.

High CU traits compared to low CU traits present in 38.5 % of the sample, more often in boys than girls (69.4 vs. 30.6 %, $p = .004$), associated with more police contacts (12.2 vs. 3.5 %, $p < .001$).

Autism spectrum disorder (odds ratio; OR = 1.61; 95 % CI 1.24-2.09; $p < .001$) and disruptive behavior disorder NOS/oppositional defiant disorder (OR = 4.98; 95 % CI 2.93-8.64; $p < .001$), but not ADHD (OR = 1.01; 95 % CI .79-1.31; $p = .94$) were more likely to have high CU traits.

Tratto Calloso-Anemozionale in non CD

Herpers et al., ECAP 2015

Those with anxiety/mood disorders were more likely to have low than high CU traits (OR = .59; 95 % CI .42-82; $p = .002$).

In all diagnostic groups, high CU compared to low CU traits were associated with significantly lower QoL, while controlling for gender, age, and comorbidity.

As such, high CU traits significantly modify QoL in non-CD disorders.

Tratto Calloso-Anemozionale in non CD

Rischio di confondere soggetti anaffettivi con soggetti con disturbo dello spettro autistico.

Il tratto calloso anemozionale è una dimensione del disturbo dello spettro autistico?

Soggetti con disturbo della condotta e tratto calloso anemozionale hanno spesso competenze sociali raffinate in termini di manipolazione delle situazioni sociali, mentre i soggetti con DSA hanno elementi di immaturità ed incompetenza sociale, legati ad una difficoltà di comprensione di aspetti più sofisticati, che li portano ad essere manipolati più che a manipolare.

ORIGINAL ARTICLE

Medication for Attention Deficit– Hyperactivity Disorder and Criminality

Paul Lichtenstein, Ph.D., Linda Halldner, M.D., Ph.D., Johan Zetterqvist, M.Ed.,
Arvid Sjölander, Ph.D., Eva Serlachius, M.D., Ph.D.,
Seena Fazel, M.B., Ch.B., M.D., Niklas Långström, M.D., Ph.D.,
and Henrik Larsson, M.D., Ph.D.

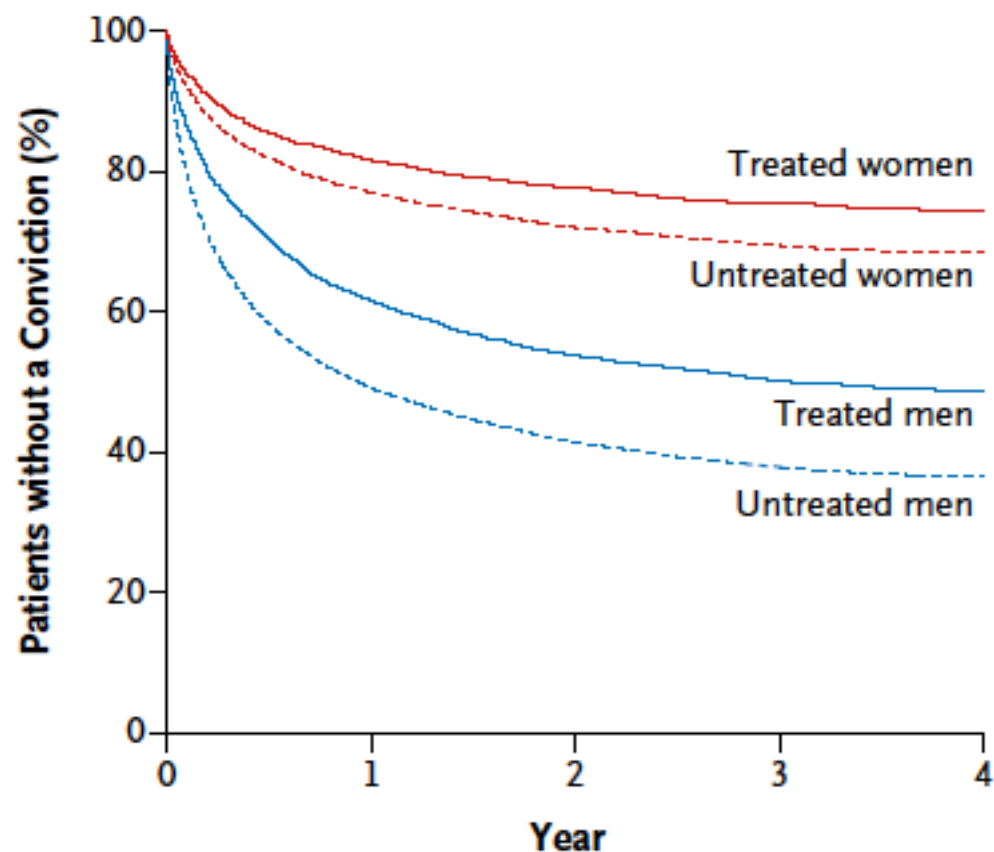


Figure 1. Extended Kaplan–Meier Curves for Patients in the Swedish Patient Register with a Diagnosis of ADHD Who Were Born No Later Than 1990, According to Sex and Medication Status.

Age of MPH initiation in children with ADHD and later substance abuse into adulthood.

(Mannuzza et al., Am J Psychiatry 2008)

176 ADHD children without CD treated with MPH, followed up at late adolescence (mean age=18.4 years; retention rate=94%) and adulthood (mean age=25.3; retention rate=85%) (and 178 comparisons).

Age of MPH initiation in children with ADHD and later substance abuse into adulthood.

(Mannuzza et al., Am J Psychiatry 2008)

RESULTS:

Significant positive relationship between age at treatment initiation and **non**-alcohol/substance use.

Development of **antisocial personality disorder explained** the relationship between **age at first MPH treatment and later substance use disorder.**

Even when controlling for substance use disorder, **age at stimulant treatment initiation was significantly and positively related to the later development of antisocial personality disorder.**

Age of MPH initiation in children with ADHD and later substance abuse into adulthood.

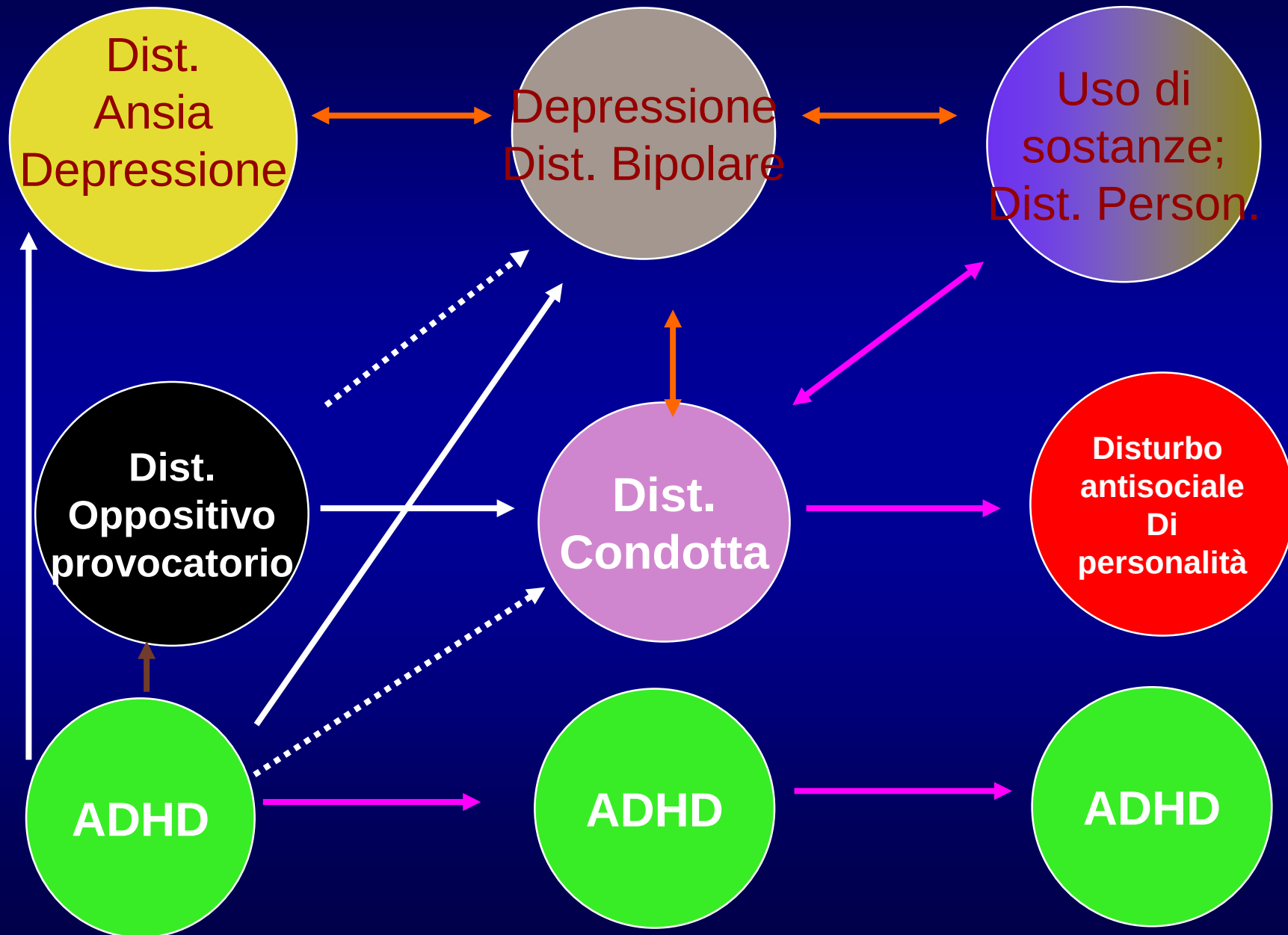
(Mannuzza et al., Am J Psychiatry 2008)

Early age at initiation of methylphenidate treatment in children with ADHD does not increase the risk for negative outcomes and **may have beneficial long-term effects.**

Infanzia

Adolescenza

Età adulta



SINTOMI EMOTIVI IN ADHD

Difficoltà di gestire frustrazione, rimproveri, correzioni, reazioni emotive sproporzionate.

Le emozioni (rabbia, ansia, tristezza, sconforto, delusione) hanno un rapido output comportamentale, scarsa capacità di controllo.

Labilità emotiva: mutevolezza del tono dell'umore

Difficoltà di mantenere una relazione nel tempo

Sintomi affettivi in ADHD

Sintomi affettivi sono da sempre riportati nella clinica dell'ADHD sia in bambini che adulti.

Nelle prime descrizioni sul Minimal Brain Dysfunction (MBD), i sintomi emozionali erano prominenti, soprattutto nelle forme che evolvevano in età adulta.

Con la nuova diagnosi di Attention Deficit Disorder (ADD) (DSM III, 1980), i sintomi affettivi sono stati relegati tra i sintomi associati

Sintomi affettivi nell'ADHD

Criteri Utah per la diagnosi di ADHD dell'adulto: 7 aree diagnostiche primarie:

- **quattro** legati alle classiche aree DSM (attention difficulties, disorganization, hyperactivity/restlessness, impulsivity),
- **tre** riferite all'area emozionale (emotional dysregulation) (temper control, affective lability, emotional overreactivity/stress intolerance).

(Wender, 1995)

Emotional dysregulation e ADHD

Temper control: irritabilità con frequenti esplosioni di breve durata (comportamento)

Affective lability: brevi ed imprevedibili oscillazioni verso la depressione o la lieve eccitazione (umore instabile)

Emotional over-reactivity: ridotta capacità di gestire stress quotidiani, sensazione di essere “travolto” (ansia generalizzata)

Emotional dysregulation e CBCL

A CBCL profile correlated to Deficient Emotional Self-Regulation (DESR): moderate elevation (1SD) in 3 scales (Triple A) (Anxiety/Depression, Aggression, Attention)
(Barkley, 2010)

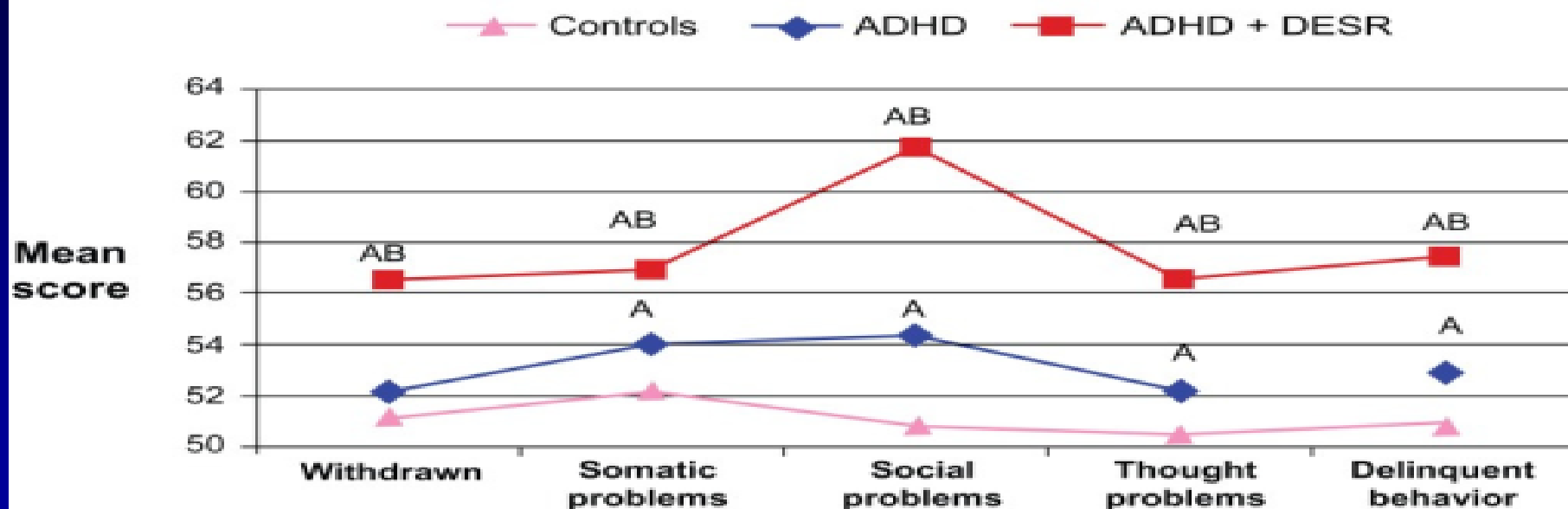
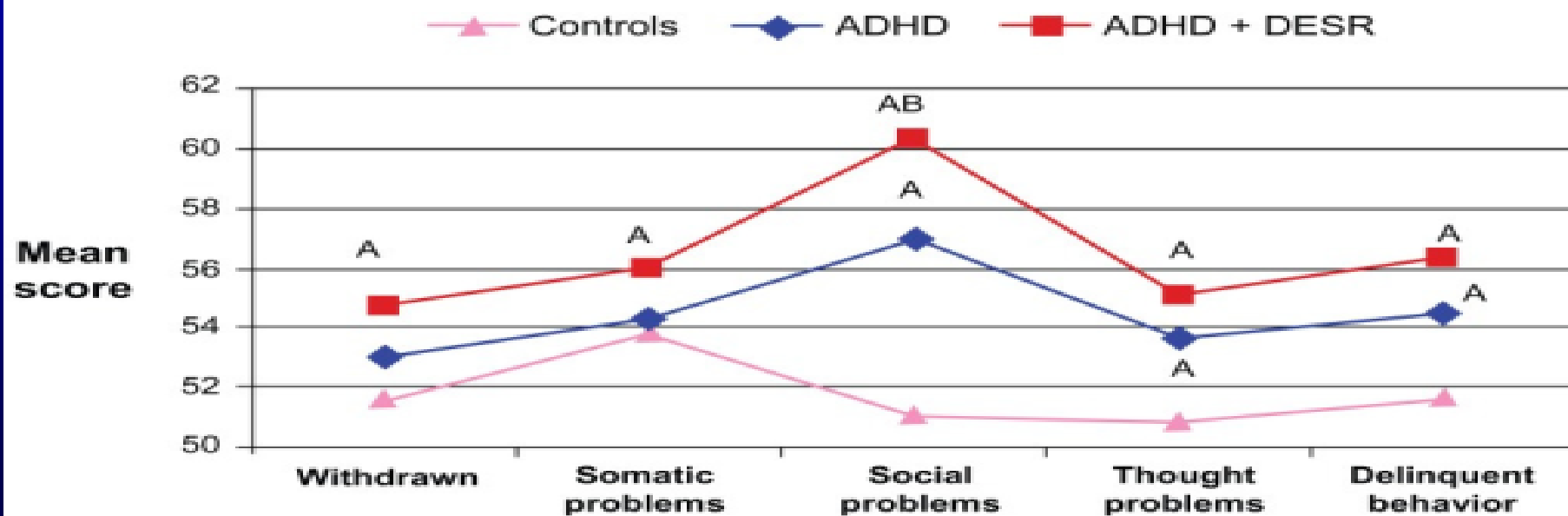
A more severe form of dysregulated mood and behaviour, CBCL-Dysregulation profile (CBCL-DP), has been described, with a greater elevation of the same syndrome scales of DESR (> 2 SD).
(Althoff et al, 2010; Masi et al., 2014)

Emotional dysregulation e CBCL

DESR profile: score >180 but < 210 on the sum of Attention-Aggression-Anxious/Depressed scales

DP profile: score > 210 on the same three scales

(Althoff et al, 2010)

A**Baseline CBCL****B****Follow-up CBCL**



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres

Child behaviour checklist emotional dysregulation profiles in youth with disruptive behaviour disorders: Clinical correlates and treatment implications



Masi Gabriele ^{a,*}, Muratori Pietro ^a, Manfredi Azzurra ^a, Pisano Simone ^b, Milone Annarita ^a

^a IRCCS Stella Maris, Scientific Institute of Child Neurology and Psychiatry, Calambrone, Pisa, Italy

^b Department of Mental and Physical Health and Preventive Medicine, Child and Adolescent Psychiatry Division, Second University of Naples, Italy

Two Child Behaviour Checklist (CBCL) profiles were correlated to poor self-regulation, Deficient Emotional Self-Regulation (DESR) (elevation between 1 and 2 Standard Deviations (SD) in Anxiety/Depression, Aggression, Attention subscales), and Dysregulation Profile (DP) (elevation of 2 Standard Deviations or more). We explored youths with Oppositional Defiant Disorder (ODD) and Conduct Disorder (CD) whether these profiles are associated with specific clinical features. The sample included 57 patients with DESR profile and 41 with DP profile, ages 9 to 15 years, all assigned to a non-pharmacological Multimodal Treatment Program. No differences resulted between groups in demographic features, diagnosis ratio, and comorbidities with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), Bipolar Disorder (BD), and Anxiety Disorder. The DP group was associated with higher scores in Withdrawn, Social Problem, Thought, Rule Breaking, and Somatic CBCL subscales, and higher scores in Narcissism and Impulsivity (but not Callous–Unemotional (CU)), according to the Antisocial Process Screening Device (APSD). After treatment, patients with DESR improved their personality traits (Narcissistic and Callous–Unemotional, but not Impulsivity), while changes in CBCL scales were modest. Patients with DP improved scales of Attention, Aggression, Anxiety–Depression, Rule Breaking, Withdrawal, Social Problem and Thought, while personality features did not change. These results suggest diagnostic implications of CBCL profiles, and indications for targeted treatment strategies.



Research report

Child behavior checklist dysregulation profile in children with disruptive behavior disorders: A longitudinal study

Gabriele Masi^{a,*}, Simone Pisano^b, Annarita Milone^a, Pietro Muratori^a^a IRCCS Stella Maris, Scientific Institute of Child Neurology and Psychiatry, Calambrone, Pisa, Italy^b Department of Mental and Physical Health and Preventive Medicine, Child and Adolescent Psychiatry Division, Second University of Naples, Italy

Background: A Child Behavior Checklist (CBCL) profile defined as Dysregulation Profile (DP) (scores 2 standard deviations or more in anxiety/depression, aggression, attention subscales) has been correlated to poor emotional and behavioral self-regulation. The clinical meaning and the prognostic implications of CBCL-DP are still debated, although it seems associated with severe psychopathology and poor adjustment.

Method: In the present study, we used the CBCL-DP score to examine the adolescent outcomes (psychiatric diagnosis, substance use, psychiatric hospitalization) in 80 referred children with disruptive behavior disorders –DBD– (Oppositional Defiant Disorder or conduct disorder), aged 8–9 years, 72 males (90%) and 8 females (10%), followed-up until the age of 14–15 years.

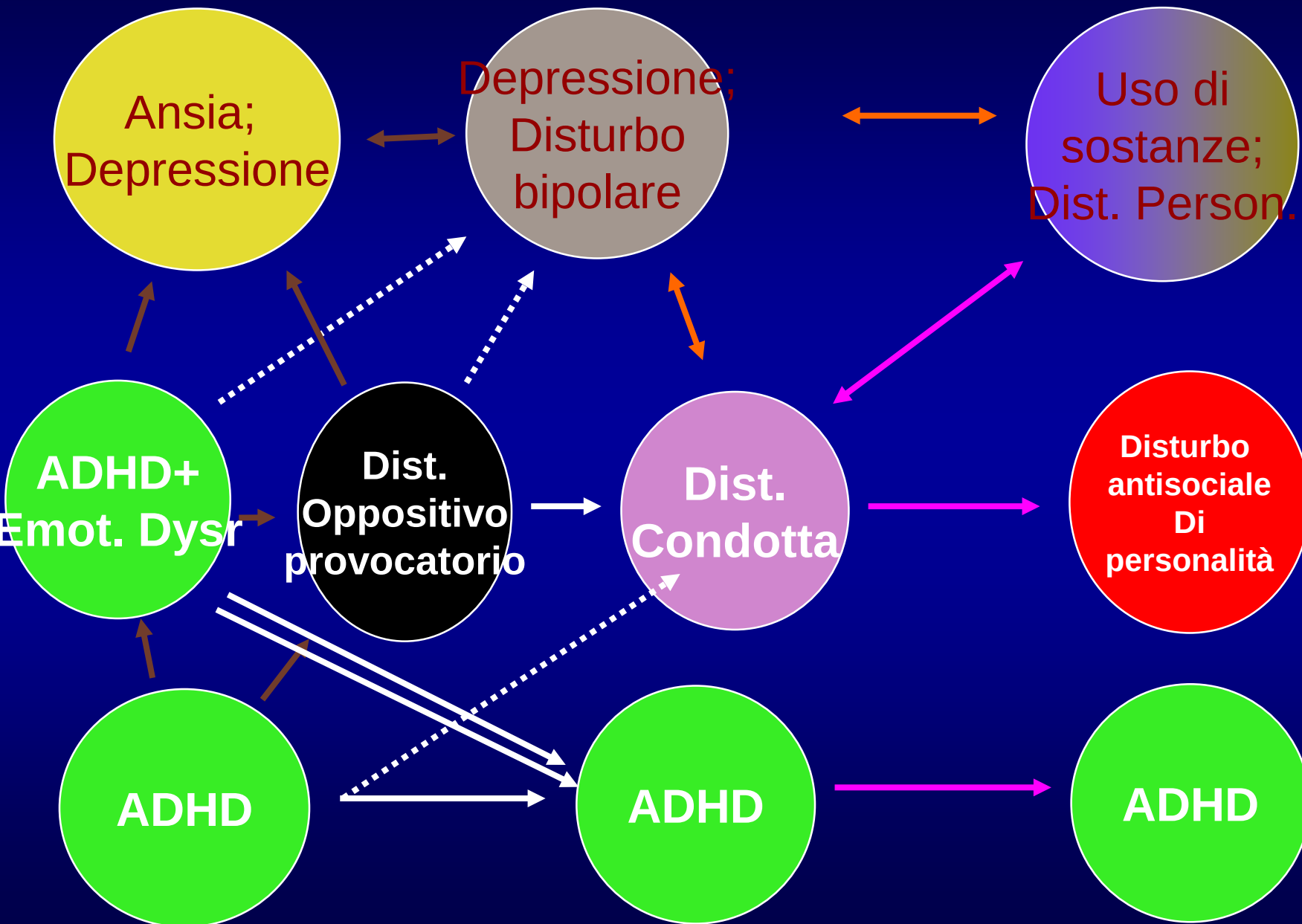
Results: Children with higher score on the CBCL-DP profile were at increased risk for presenting ADHD and mood disorders in adolescence. While ADHD in adolescence was predicted also by an ADHD diagnosis during childhood, CBCL-DP score was the only significant predictor of a mood disorder at 14–15 years. On the contrary, CBCL-DP score was not associated with a higher risk of conduct disorder, substance use and hospitalizations in adolescence. A cost-effective and reliable diagnostic measure such as the CBCL may be a part of the diagnostic procedure aimed to capture these at-risk children, to monitor their natural history up to adolescence, and to prevent the risk of a full-blown mood disorder.

Limitations: The small sample size and a selection bias of severe patients with DBD limit the generalization of the findings.

Infanzia

Adolescenza

Età adulta



Emotional dysregulation e ADHD

Riemherr et al. (2005): risposta a ATX.

Soggetti ADHD + emotional dysregulation

- 1/3 del totale
- più elevati punteggi ADHD baseline,
- < risposta al placebo,
- > **risposta a ATX.**

I sintomi di emotional dysregulation rispondono alla 10 settimana, in modo = ai sintomi ADHD, con Effect Size maggiore

Emotional dysregulation e ADHD

Riemherr et al. (2007): MPH-OROS (4 sett.).

I sintomi di emotional dysregulation rispondono con Effect Size (.70) superiore a quello dei sintomi ADHD

Rosler et al. (2010): MPH-ER (24 sett)

Risposta dalla 5 settimana su emotional dysregulation, mantenimento nelle 24 settimane. Non risposta di sintomi di ansia e depressione.

Emotional dysregulation e ADHD

Retz et al. (2012): MPH-ER, n=162 (12 sett)
simili risultati, miglioramento di emotional
dysregulation con MPH-ER, ma sintomi
depressivi (Beck Depression Inventory)
non migliorati.

Emotional dysregulation non è collegata a
disturbi affettivi in comorbidità

ADHD con emotional dysregulation

Emotional dysregulation appare una dimensione indipendente e distinta dalle altre dimensioni ADHD.

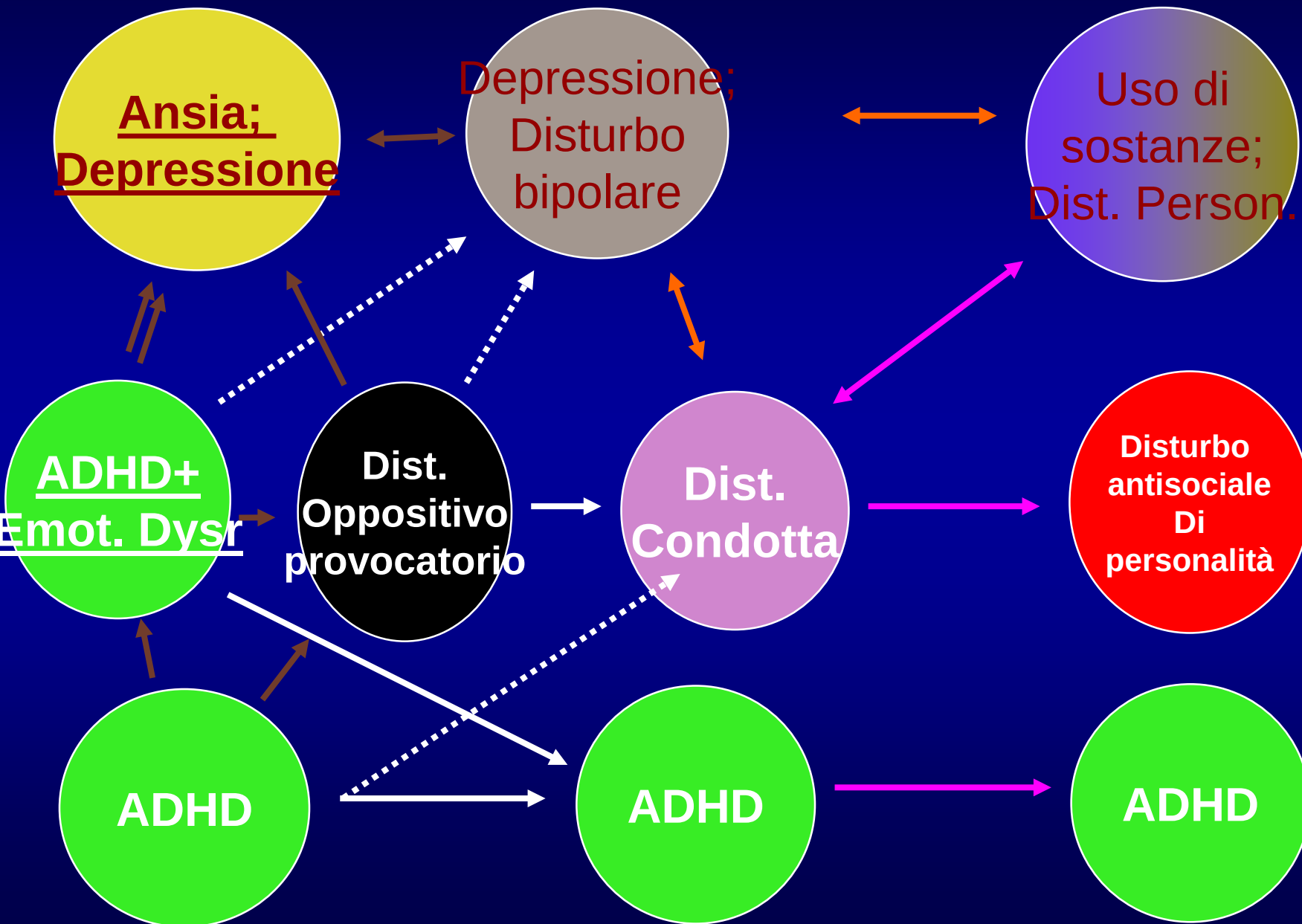
La prevalenza è simile a quella dei sintomi core (iperattività, impulsività, inattenzione)

La risposta ai trattamenti per ADHD è simile a quella dei sintomi core, anche come Effect Size.

Infanzia

Adolescenza

Età adulta



Diagnosi di disturbo bipolare

- Anni '90: disaccordo circa le condizioni cliniche nelle quali la diagnosi di disturbo bipolare dovrebbe essere applicata ai bambini (ed adolescenti)
- La grave irritabilità, soprattutto se **non episodica**, associata a sintomi di ADHD, aggressività, impulsività ed umore negativo-instabile (rabbia, tristezza, ecc), può essere una presentazione precoce della (ipo)mania?

(Severe Mood Dysregulation, Temper Dysregulation Disorder with Dysphoria, Disruptive Mood Dysregulation Disorder)

Defining Clinical Phenotypes of Juvenile Mania

✓ Narrow

(Hypo) Mania: full duration episodes,
Hallmark symptoms

✓ Intermediate

(Hypo) Mania NOS: Short episodes,
Hallmark symptoms

*Irritable (Hypo) Mania: Full durat. episodes,
NO Hallmark symptoms*

✓ Broad

*Chronic course, Mood and Behavioral
Dysregulation, NO hallmark symptoms*

National Institute of Mental Health, 2001;
Liebenluft et al., 2003

The Clinical Phenotypes of Juvenile Bipolar Disorder: Toward a Validation of the Episodic-Chronic- Distinction

Gabriele Masi, Giulio Perugi, Cristina Toni, Stefania Millepiedi, Maria Mucci, Nicoletta Bertini,
and Hagop S. Akiskal

Background: Recent research has addressed the issue of subtyping juvenile bipolar disorder (JBD). Accordingly, we set out to find out, in a naturalistic sample of bipolar children and adolescents with mania and mixed mania, whether the most useful subtyping should be based on clinical features (elated vs. irritable) or course (episodic vs. chronic).

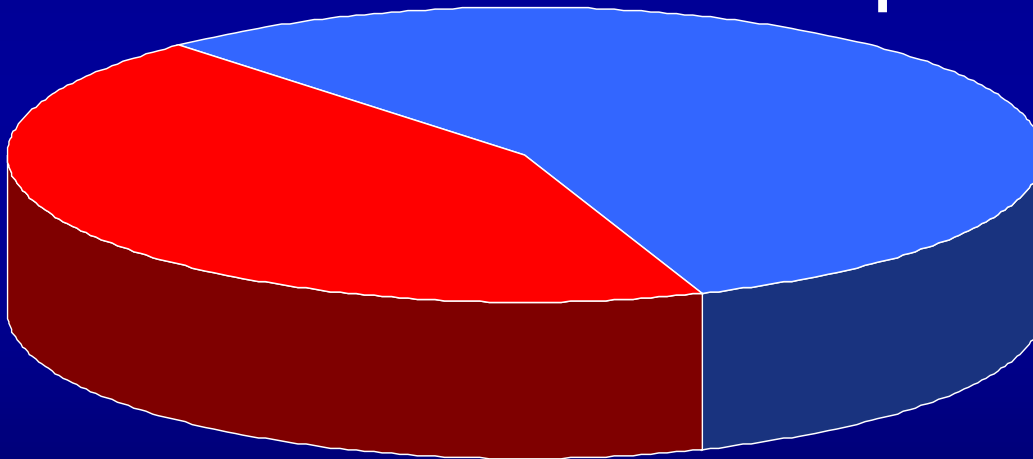
BIOL PSYCHIATRY 2006;59:603–610
© 2006 Society of Biological Psychiatry

Clinical phenotypes of bipolar disorder

Masi et al., Biol Psychiatry, 2006

■ Episodic ■ Chronic

CHRONIC (n=77, 56.6%)
(no clearly defined
episodes were apparent)



EPISODIC (n=59, 44.4%)

(episodes had to last at least 7 days, with
marked worsening of the clinical picture)

“Episodic” vs. “Chronic”

	Episodic	Chronic	t or χ^2	p
	N=77	N=59		
Mean age (sd)	14.5 (2.5)	12.3 (2.9)	4.82	.000*
Age of onset (sd)	11.0 (2.9)	<u>8.4 (2.9)</u>	5.29	.000*
Maales, n (%)	49 (63.6)	32 (54.2)	1.23	.268
CGI-S (baseline)	5.17 (1)	5.14 (.7)	.22	.845
C-GAS (baseline)	42.5 (8.8)	41.3 (5.8)	.86	.391
CGI-I (6 months)	2.21 (.6)	2.53 (.7)	-2.71	.008*
Prevalent mood, n (%)				
Euphoria	<u>50 (64.9)</u>	25 (42.4)		
Irritability	27 (35.1)	<u>34 (57.6)</u>	6.87	.009*

“Episodic” vs. “Chronic”

	Episodic N=77	Chronic N=59	t or χ^2	p
<u>Lifetime comorbidity, n (%)</u>				
Social Phobia	22 (28.6)	12 (21.1)	.98	.323
Panic Disorder	20(26.0)	12 (20.4)	.59	.442
Separation Anxiety	17 (22.1)	10 (16.9)	.55	.457
Obsess-Comp Dis.	39 (50.6)	21 (35.6)	3.07	.078
Gener. Anx. Dis	24 (31.2)	21 (35.6)	.29	.586
ADHD	13 (1.9)	<u>23(39.0)</u>	8.38	.004*
ODD	14 (18.2)	<u>20(33.9)</u>	4.40	.036*
Conduct Dis.	7 (9.1)	<u>14(23.7)</u>	5.48	.019*
Anxiety Dis (tot)	1.6 (1.2)	1.3 (1.6)	1.38	.168
Extern. Dis (tot)	0.4(0.4)	1.0 (1.6)	4.36	.000*

Masi et al., Biol Psychiatry, 2006

Severe Mood Dysregulation

- Età 7-17 anni, esordio prima di 12 anni, durata almeno 12 mesi
- Irritabilità cronica/Umore rabbioso/Tristezza
- Reattività molto intensa a stimoli negativi (crisi di agitazione > 3/settimana)
- Iper-arousal (3/6): Insonnia, Agitazione, Distraibilità, Pensiero accelerato/fuga delle idee, Linguaggio concitato, Intrusività
- Compromissione in almeno due contesti

Liebenluft et al., 2003

Dove inserire SMD nel DSM-5?

- E' un disturbo dell'umore?
- E' un disturbo bipolare?
- E' un ADHD particolarmente grave?
- E' un grave disturbo oppositivo-provocatorio, associato a ADHD?
- E' un disturbo della condotta allo stato iniziale, con impulsività ed irritabilità?

Severe Mood Dysregulation Disorder

Evoluzione: studi epidemiologici retrospettivi

Great Smoky Mountains (n=1420): soggetti con diagnosi retrospettiva di SMD a 10.6 (1.4) aa a rischio di depressione a 18 anni (OR=7.2)

In questo campione SMD=3.3%, DB=0.1% (!)

Stabilità della diagnosi: ad una solo follow-up, 13.3% a 2, 2.2% a 3, 1.2% a 4 (bassa!)

Brotman et al., 2006

Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DSM 5)

- Gravi ricorrenti esplosioni emotivo-comportamentali verbali/fisiche verso persone/oggetti, eccessive per durata/intensità, incoerenti con il livello di sviluppo
- > 3/settimana
- Umore intercritico stabilmente negativo (irritabile, depresso, rabbioso), osservabile dall'esterno
- Durata: almeno 12 mesi, senza di intervalli > 3 mesi
- Presenza in almeno due contesti (grave in uno)
- Età cronologica 6-18 anni anni, esordio < 10 anni.
- Nell'anno precedente non episodi di umore elevato e 3 sintomi del criterio diagnostico per mania
- Sintomi non in episodio depressivo o altri disturbi

DMDD (Axelson et al., 2012)

LAMS (Longitudinal Assessment of Manic Symptoms): 706 bambini (6-12 anni), selezionati sulla base di un cut-off per sintomi di mania a rating scale (PGBI-10M), valutati con interviste semistrutturate.

- Diagnosi retrospettiva di DMDD, sugli item di K-SADS-PL, e sulla base di criteri DSM-5
- **DMDD+: 26% (n=184) vs DMDD-: 74% (n=522)**
- Fenomenologia clinica;
- Delimitazione da altre diagnosi;
- Stabilità longitudinale;
- Associazione con disturbi psichiatrici dei genitori.

RISULTATI

- Alla baseline, 26% soddisfa diagnosi DMDD.
- DMDD+ vs DMDD-: >> D. Opp. Prov. (78 vs 20%) (DOP) (RR = 3.9, $P < .0001$) e D. Condotta (18 vs 4%) (DC) (RR=4.5, $P < .0001$). DOP/DC 96% vs 24%
- Analisi multivariata, DMDD+ maggiore frequenza e gravità di DOP (rate and symptom severity P values $< .0001$) e DC (rate, $P < .0001$; symptom severity, $P = .01$)

Stabilità della diagnosi

- Follow-up 12 mesi (n=525, 21% DMDD): 53% ha mantenuto la diagnosi (**ADHD 85%**)
- Follow-up 24 mesi (n=433): 40% ha soddisfatto il criterio solo 1 volta, 29% in 2 valutazioni e solo 19% in 3 valutazioni (in ADHD 18, 21, **61**).

Distinzione con DOP e DC??

- 1) DMDD+ vs DMDD-: DOP (78 vs 20%) (RR= 3.9 P < .0001), DC (18 vs 4%) (RR=4.5, P< .0001).
 - 2) 96% di DMDD hanno diagnosi DOP o DC
 - 3) 77% di DMDD con ADHD+DOP/DC
 - 4) 58% con DOP e 61% con DC hanno DMDD
- 41% dei pazienti con depressione hanno DOP/DC
(27% ADHD+DOP/DC)
- 40% dei pazienti con dist. bipolare hanno DOP/DC
(34% ADHD+DOP/DC)
- DOP/DC con o senza DMDD non differiscono in età, sesso, comorbidità, psicopatologia ed impairment

DMDD (Axelson et al., 2012)

- 1) DMDD non è un fenotipo chiaramente distinto dai disturbi dirompenti,
- 2) La sovrapposizione tra DMDD e DOP/DC è >> di quella tra disturbi di umore e DOP/DC
- 3) La stabilità diagnostica di DMDD è << di ADHD

La comorbidità trasversale con DOP/DC lega DMDD ai disturbi dirompenti, la comorbidità longitudinale lega DMDD con i disturbi dell'umore?



FOCUS ON CHILDHOOD AND ADOLESCENT MENTAL HEALTH

Developmental Pathways for Different Subtypes of Early-Onset Bipolarity in Youths

Gabriele Masi, MD; Maria Mucci, MD; Chiara Pfanner, MD; Stefano Berloff, MD; Angela Magazù, MD; and Giulio Perugi, MD

Conclusions: The presence of comorbid ADHD versus anxiety disorders is indicative of fundamental differences in the phenomenology of bipolar disorder in youth. While ADHD prior to bipolar disorder is associated with a specific bipolar phenotype, bipolar patients with multiple anxiety disorders are similar to “typical” bipolar patients.

J Clin Psychiatry 2012;73(10):1335–1341

© Copyright 2012 Physicians Postgraduate Press, Inc.

Developmental pathways to bipolarity: multiple anxiety disorders versus ADHD

Masi et al., J Clin Psychiatry, 2012

	BD+ADHD N=49	BD+MAD N=76	BD N=52	p
Males	40 (81.6)	34 (44.7)	33 (63.5)	<.0001*
Age, mean	12.5 (2.9)	14.5 (2.6)	14.6 (2.6)	<.0001*
Age at onset	8.4 (2.4)	11.1 (3.0)	11.3 (3.0)	<.0001*
Prepub.-onset	45 (91.8)	43 (56.6)	32 (61.5)	<.0001*
CGI-S (bas)	5.7 (.7)	5.1 (1.0)	5.3 (.7)	<.0001*
CGI-I	2.8 (.8)	2.1 (.8)	2.4 (.8)	.001*
C-GAS (bas)	38.2 (4.7)	41.8 (6.3)	41.5 (5.1)	<.0001*
Responders	18 (36.7)	57 (75.0)	29 (55.8)	<.0001*
BD type I,	16 (32.7)	23 (30.3)	26 (50.0)	.059
BP type II	10 (20.4)	47 (61.8)	19 (36.5)	<.0001*
BP type NOS	23 (46.9)	6 (7.9)	7 (13.5)	<.0001*
Chronic course,	33 (67.3)	19 (25.0)	17 (32.7)	<.0001*
Irritable mood	32 (65.3)	22 (28.9)	22 (42.3)	<.0001*
Psychot.sympt.	10 (20.4)	14 (18.4)	20 (38.5)	.025°
Ind.manic/mix.	39 (79.6)	35 (46.1)	29 (55.8)	<.0001*

Developmental pathways to bipolarity: multiple anxiety disorders versus ADHD

Masi et al., J Clin Psychiatry, 2012

	BD+ADHD N=49	BD+MAD N=76	BD N=52	p
<u>Lifetime comorbidity, n (%)</u>				
Gen.Anx.Dis.	0 (0)	55 (72.4)	0 (0)	
Separ.Anx.Dis.	0 (0)	39 (51.3)	0 (0)	
Panic disorder	0 (0)	43 (56.6)	0 (0)	
Social phobia	0 (0)	43 (56.6)	0 (0)	
Simple phobia	0 (0)	22 (28.9)	0 (0)	
OCD	12 (24.5)	37 (48.7)	18 (34.6)	.021°
ADHD	49 (100)	0 (0)	0 (0)	
<u>Oppos.Def.Dis.</u>	18 (36.7)	10 (13.2)	10 (19.2)	.007°
<u>Conduct Dis.</u>	23 (46.9)	2 (2.6)	11 (21.2)	<.0001*

ADHD in tarda adolescenza - età adulta

Percorsi evolutivi

- Mantenimento (e cambiamento) di ADHD
- Complicazione con ansia/depressione
- Sovrapposizione di comorbidità complesse
 - ✓ disturbi dirompenti: disturbo della condotta, disturbo antisociale
 - ✓ disturbo bipolare
 - disturbo da uso di sostanze

ADHD e disturbo da uso di sostanze

Studi retrospettivi su adulti con ADHD

ADHD nel 35-70% di adulti con alcolismo

ADHD nel 15-25% di adulti con dipendenze da sostanze psicoattive

Adulti con ADHD: abuso di alcool nel 17-45%,
abuso di sostanze nel 9-30%

Disturbo da uso di sostanze più frequente, più precoce e più grave in soggetti con ADHD

Più rapida transizione tra abuso e dipendenza (1.2 anni in soggetti con ADHD, 3 anni in soggetti senza ADHD)

ADHD e DISTURBI DI PERSONALITA' in età adulta

Personality Disorder	All Patients (N=174) ^a		Patients With an Autism Spectrum Disorder Only (N=47)		Patients With ADHD Only (N=81)	
	N	%	N	%	N	%
Paranoid	37	21.2	12	25.5	18	22.2
Schizotype	18	10.3	11	23.4	4	4.9
Schizoid	33	19.0	15	31.9	10	12.3
Histrionic	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Narcissistic	7	4.0	3	6.4	3	3.7
Borderline	41	23.6	5	10.6	30	37.0
Antisocial	30	17.2	0	0.0	25	30.9
Avoidant	39	22.4	16	34.0	18	22.2
Dependent	32	18.4	4	8.5	21	25.9
Obsessive-compulsive	41	23.6	20	42.6	11	13.6
Depressive	38	21.8	9	19.1	21	25.9
Passive-aggressive	15	8.6	4	8.5	7	8.6

Anckarsäter et al. Am J Psych, 2006

ADHD E DISTURBI DI PERSONALITA' IN ETA' ADULTA

Final personality diagnosis for all 47 subjects, ADHD alone, ADHD + ED, and ADHD + ED + ODD: Number and percentage of patients meeting DSM-IV criteria for each Axis II diagnosis

	Total ^a		ADHD only		ADHD + ED ^b		ADHD + ED + ODD ^c		
	n	%	n	%	n	%	n	%	P value
CLUSTER A									
Paranoid	4	9%	0	0%	2	11%	2	11%	
Schizoid	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	
Schizotypal	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	
Any cluster A diagnosis	4	9%	0	0%	2	11%	2	11%	$\chi^2 = .95$; $df = 2$; $P = ns$
CLUSTER B									
Antisocial	4	9%	0	0%	2	11%	2	11%	
Borderline	7	15%	0	0%	3	17%	4	21%	
Histrionic	1	2%	0	0%	1	6%	0	0%	
Narcissistic	1	2%	0	0%	0	0%	1	5%	
Any cluster B diagnosis	8	17%	0	0%	3	17%	5	26%	$\chi^2 = 2.69$; $df = 2$; $P = .30$

da Reimherr et al. Ann Clin Psych, 2010

ADHD e disturbi dello spettro autistico

- Il criterio della esclusione è ancora valido? **NO**.
- Elevati livelli di comorbidità tra autismo e disturbi “fronto-striatali” (disturbo ossessivo-compulsivo, s. di Tourette, ADHD), spesso con espressione atipica
- ADHD è una frequente comorbidità in spettro autistico (14%-75%)? (Simonoff, 2009)
- Spesso una diagnosi di sindrome di Asperger è preceduta o associata ad una diagnosi di AD(H)D
- Comorbidità o sottotipo (di ADHD? di autismo?)

ADHD e disturbi dello spettro autistico

Sovrapposizione nelle aree di valutazione

- in relazioni sociali (reciprocità, empatia, inattenzione sociale, “dismetria sociale”),
- nelle aree cerebrali coinvolte (cervelletto, lobo temporale mediale, lobo parietale inferiore, regioni fronto-striatali) e nella genetica.
- nelle funzioni esecutive, con diversi profili (?): shift dell'attenzione con riduzione di reciprocità, di flessibilità del pensiero, di pianificazione, di perseverazione in DSA, vs. inibizione/self-regulation, attenzione sostenuta, ecc. in ADHD (flessibilità vs. inibizione).

MONITORAGGIO/ AUTOREGOLAZIONE

Incapacità di controllare il decorso di una situazione, prevederne l'esito, frenarne lo svolgimento (“si trova spesso in situazioni impreviste”).

Nelle interazioni sociali: “dismetria sociale”

- . valutare prima le attese e le percezioni del contesto, regolando il proprio comportamento, sapendo quando fare o dire una cosa.
- . monitorare le conseguenze (es. la noia o l'interesse), interpretandole in modo giusto.
- . essere in grado di fermarsi, o modificare lo sviluppo della propria attività.

MONITORAGGIO/ AUTOREGOLAZIONE

Incapacità di controllare il decorso di una situazione, prevederne l'esito, frenarne lo svolgimento (“si trova spesso in situazioni impreviste”).

Nelle interazioni sociali: “dismetria sociale”

- . valutare prima le attese e le percezioni del contesto, regolando il proprio comportamento, sapendo quando fare o dire una cosa.
- . monitorare le conseguenze (es. la noia o l'interesse), interpretandole in modo giusto.
- . essere in grado di fermarsi, o modificare lo sviluppo della propria attività.

MONITORAGGIO/ AUTOREGOLAZIONE

Frequentemente soggetti ADHD (anche adolescenti ed adulti) mostrano difficoltà nella gestione delle norme di convivenza sociale, in particolare in quelle capacità che consistono nel cogliere quegli indici sociali non verbali che modulano le relazioni interpersonali.

Questo determina una significativa interferenza nella qualità delle relazioni tra questi bambini ed il mondo che li circonda.

ADHD e Spettro autistico

Annual research review:

**Infant development, autism, and ADHD-
early pathways to emerging disorders**

Johnson MH, Gliga T, Jones E, Charman T

J Child Psychology Psychiatry 2015;56(3), 228 - 247

ADHD e Spettro autistico

The high co-occurrence rates between these two disorders [approximately 20% of UK 7-year-old children with ASD meet criteria for ADHD, and vice versa (Russell, Rodgers, Ukoumunne, & Ford, 2014)] has raised the intriguing possibility that ASD and ADHD may share developmental pathways and risk factors.

A range of emerging evidence for common ASD and ADHD endophenotypes (Rommelse et al., 2011), genetic (Ronald, Simonoff, Kuntsi, Asherson, & Plomin, 2008; Smoller, 2013) and environmental risk factors (Ronald, Pennell, & Whitehouse, 2011), and for moderate coheritability (e.g. Ronald et al., 2008) has led some to suggest that the two conditions represent different manifestations of a common underlying disorder (Van der Meer et al., 2012).

ADHD e Spettro autistico

Structural and functional connectivity of the human brain in autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: A rich club-organization study.

Ray et al. Hum Brain Mapping 2014

Shared Brain Connectivity Issues, Symptoms, and Comorbidities in Autism Spectrum Disorder, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, and Tourette Syndrome.

Kern et al., Brain Connect 2015

ADHD e Spettro autistico

Kern et al., Brain Connect, 2015

...Evidence suggests that ASD, ADHD, and TS have similar neuropathology, which includes long-range underconnectivity and short-range overconnectivity. They also share similar symptomatology with considerable overlap in their core and associated symptoms and a frequent overlap in their comorbid conditions.

Consequently, it is apparent that ASD, ADHD, and TS diagnoses belong to a broader spectrum of neurodevelopmental illness. Biologically, long-range underconnectivity and short-range overconnectivity are plausibly related to neuronal insult (e.g., neurotoxicity, neuroinflammation, excitotoxicity, sustained microglial activation, proinflammatory cytokines, toxic exposure, and oxidative stress). Therefore, these disorders may share a similar etiology.

RUPP study of MPH in DSA + ADHD

72 bambini (età 5–14 anni)

Dose Test per 7 giorni

Doppio cieco per 4 settimane (0.125, 0.25, 0.50 mg/kg/dose, 3 volte al giorno),

“Crossover”: ogni bambino riceve 3 dosi e placebo

Risultati

- 6 bambini su 72 (8%) non hanno tollerato la dose test a 2 livelli di dosaggio
- L'irritabilità è stata la causa più frequente di sospensione

Efficacia e tollerabilità

- 58 soggetti hanno completato il crossover
- 44 responders ad almeno 1 settimana di trattamento (MPH or placebo)
 - MPH (n = 35)
 - Placebo (n = 9)
- 35/72 soggetti (49%) responder a MPH
- 13/72 (18%) dei soggetti esposti a MPH hanno sospeso per eventi avversi
- L'irritabilità (n = 6) è la causa più frequente di interruzione

Tollerabilità (ABC Subscales)

- Peggioramento statisticamente significativo nel ritiro sociale (valutato dai genitori) al dosaggio più alto di MPH (?)
- Nessun cambiamento statisticamente significativo in altre misure (irritabilità, stereotipie (?), linguaggio inappropriato).
- (In alcuni casi l'aumento delle stereotipie è invece precoce ed intenso)

Analisi secondarie

- **Posey DJ, Aman MG et al.** Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: an analysis of secondary measures. Biol Psychiatry 2007;61(4):538-44.
- **Jahromi LB, Kasari CL et al.** Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. JAutism Dev Disord 2009;39(3):395-404.

In sintesi:

- Il metilfenidato può migliorare i sintomi in circa la metà dei bambini con DSA+ADHD
- 1/5 dei bambini non tollerano il farmaco
- Eventi avversi più frequenti: crisi emozionali, insonnia e perdita di appetito
- Il rapporto rischi/benefici sui sintomi ADHD è meno favorevole nei DSA rispetto ai non-DSA

**”La mente umana deve
prima costruire le
forme,
indipendentemente,
per poi poterle
ritrovare nelle cose.”**

Albert Einstein, 1927

