



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

LABILITAT EMOCIONAL EN EL TRASTORN PER DÈFICIT D'ATENCIÓ I HIPERACTIVITAT

Memòria presentada per

LAURA GISBERT GUSTEMPS

per optar al grau de Doctora per la Universitat Autònoma de Barcelona

Directors:

DR. JOSEP ANTONI RAMOS QUIROGA

(Universitat Autònoma de Barcelona)

DRA. MARTA RIBASÉS HARO

(Universitat Autònoma de Barcelona)

Programa de Doctorat en Psiquiatria, Departament de Psiquiatria i Medicina Legal

Universitat Autònoma de Barcelona

Setembre 2019

DR. JOSEP ANTONI RAMOS QUIROGA

(Universitat Autònoma de Barcelona)

DRA. MARTA RIBASÉS HARO

(Universitat Autònoma de Barcelona)

Declaren i confirmen que han supervisat la tesi doctoral titulada:

LABILITAT EMOCIONAL EN EL TRASTORN PER DÈFICIT D'ATENCIÓ I HIPERACTIVITAT

SIGNATURES

DIRECTORS:

Dr. Josep Antoni Ramos-Quiroga

Dra. Marta Ribasés Haro

DOCTORANDA:

Laura Gisbert Gustemps

Barcelona, Setembre 2019

*Dedico aquesta tesi doctoral a la meva família,
en especial a la meva mare...*

AGRAÏMENTS

A tots els pacients qui de manera desinteressada participen en projectes d'investigació per tal que puguem avançar en el coneixement mèdic.

Als meus directors de tesi, Toni i Marta, moltes gràcies per la confiança, l'ajuda i el suport rebut tant a nivell professional com personal durant aquests anys. Sou per a mi un model a seguir.

A "les noies del laboratori"...quaaanta paciència heu hagut de tenir amb mi!!! Paula i Laura, moltíssima sort amb les vostres tesis.

A tot l'equip de TDAH del servei de psiquiatria, perquè sense la vostra feina aquest treball no hagués estat possible.

A tots els companys/es amb qui he compartit i comparteixo aquest fascinant món de la psiquiatria...des dels inicis al Taulí, passant pel CSMIJ, projecte de "fracàs escolar" i ara al servei de psiquiatria de l'Hospital Vall d'Hebron, per fer-me sentir tan a gust a cadascun dels llocs. Al recent estrenat equip de TEA... per totes les il·lusions futures, i a la Itziar, la meva co-erre i amiga...per haver compartit, sense dubte, els moments més divertits.

Al meu pare, perquè sé la il·lusió que et fa veure acabada aquesta tesi. A la meva mare, per ser-hi sempre... Et trobo a faltar...

A la meva germana Júlia, i en els darrers anys també al meu cunyat Sergi, per haver aguantat sempre les "meves neures" amb els estudis.

Als meus sogres, per totes les hores de "cangur" que m'han permès treballar amb més tranquil·litat.

I finalment a tu Josep, per tot el recolzament rebut... tant en els moments "crítics" d'aquest treball com en els moments difícils que ens han tocat viure en els darrers anys... A tu Maria, per sense ni saber-ho, haver estat el meu gran motor i fer-me avançar passés el que passés... I a tu Manel, per il·lusionar-me durant els darrers mesos d'aquest camí.

GRÀCIES

ÍNDEX DE CONTINGUTS

ABREVIATURES	15
INTRODUCCIÓ.....	19
1. Trastorn per Dèficit d'Atenció Amb Hiperactivitat.....	21
1.1 Característiques clíniques	21
1.2 Epidemiologia	26
1.3 Etiologia	27
1.3.1 Bases genètiques	29
1.3.2 Factors ambientals. Interacció gen x ambient	41
1.4 Tractament	41
1.4.1 Tractament farmacològic.....	42
1.4.2 Tractament no farmacològic	44
2. Labilitat emocional en el Trastorn per Dèficit d'Atenció Amb Hiperactivitat	47
2.1 Aspectes conceptuals.....	47
2.2 Labilitat emocional en el TDAH, definició en el nostre treball i mesures d'avaluació.....	59
2.3 Prevalença de la labilitat emocional en el TDAH.....	65
2.4 Símtomes emocionals del TDAH o comorbiditat?.....	68
2.5 Implicacions clíniques de la Labilitat Emocional en el TDAH	71
2.6 Etiopatogènia de la labilitat emocional en el TDAH.....	74
2.7 Tractament de la labilitat emocional en el TDAH	79

HIPÒTESIS	89
1. Hipòtesi 1	91
2. Hipòtesi 2	91
3. Hipòtesi 3	92
OBJECTIUS	93
1. Objectius 1	95
2. Objectius 2	95
3. Objectius 3	95
RESULTATS	97
1. Estudi 1. The Impact of Emotional Lability Symptoms During Childhood in Adults With ADHD	99
1.1. Referència	99
1.2. Resum.....	99
2. Estudi 2. The Relationship Between Neuropsychological Deficits and Emotional Lability in Adults With ADHD.....	110
2.1 Referència	110
2.2. Resum	110
3. Estudi 3. Genome-wide analysis of emotional lability in adult attention deficit hyperactivity disorder	123
3.1. Referència	123
3.2. Resum	123
DISCUSSIÓ	133
1. Diferències clíniques i sociodemogràfiques en pacients adults amb TDAH amb i sense Labilitat Emocional	136
2. Labilitat Emocional en el TDAH, infantesa i edat adulta	139
3. Disfuncions neuropsicològiques com a explicació entre Labilitat Emocional i TDAH.....	143

4. Substrat genètic de la relació entre Labilitat Emocional i TDAH.....	147
5. Consideracions Globals.....	151
6. Limitacions.....	152
6.1 Limitacions generals	153
6.2 Limitacions específiques	154
7. Perspectives de futur.....	155
 CONCLUSIONS	 157
 BIBLIOGRAFIA	 161
 ANNEX	 197
1. <i>Conners Adult ADHD Rating Scales</i> . Autoinforme. Versió llarga.	199

ABREVIATURES

ABREVIATURES

ASS1	Argininosuccinat Sintetasa 1
ATX	Atomoxetina
BADDS	<i>Brown ADD Rating Scales for Children, Adolescents and Adults</i>
BAIAP2	<i>Brain-specific Angiogenesis Inhibitor 1-Associated Protein 2</i>
BRIEF	<i>Behavior Rating Inventory of Executive Function BRIEF</i>
CAARS	<i>Conners Adult ADHD Rating Scales</i>
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
CBCL-DP	<i>Child Behavior Checklist Dysregulation Profile</i>
CBS	<i>Current Behavior Scale</i>
CGAS	Estudis d'associació de gens candidats (<i>Candidate Genes Association Studies</i>)
CNV	Variants en número de còpies (<i>Copy Number Variants</i>)
COMT	Catecol-O-metiltransferasa
CORO2b	<i>Coronin 2B</i>
CRS-R	<i>Conners' Rating Scales-Revised</i>
CTBP1	<i>C-terminal-binding protein 1</i>
DE	Disregulació Emocional
DESR	Deficient auto regulació emocional (<i>Dèficient Emotion Self Regulation</i>).
DME	Diferència de Mitges Estandarditzada
DRD4	Receptor dopaminèrgic D4

ABREVIATURES

DRD5	Receptor dopaminèrgic D5
DSM	Manual de Diagnòstic i Estadística dels Trastorns Mentals (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
FE	Funcions Executives
FOXP2	<i>Forkhead box protein P2</i>
G × E	Interacció Gen x ambient (<i>gene-environment interaction</i>)
GAF	<i>Globa Assesment Functioning</i>
GO	Gene Ontology
GWAS	Estudis d'associació de genoma complet (<i>Genome Wide Association Studies</i>)
HTR1B	Receptors serotoninèrgics 1B
IC	Interval de Confiança
ICD	Classificació Internacional de Malalties (de l'anglès <i>International Classification Disease</i>)
IE	Impulsivitat emocional
LD	Desequilibri de lligament
LDX	Lisdexamfetamina
LE	Labilitat Emocional
LPNH3	Latrofilina 3
MAOA	Monoamin Oxidasa A
MTF	Metilfenidat
NOR	Node de Ranvier
OR	<i>Odds Ratio</i>
PFN1	Profilina 1

PRS	Puntuacions de risc poligènic (<i>Poligenic Risk Score</i>)
RCT	Estudis aleatoritzats controlats (<i>Randomized Control Trials</i>),
SDS	<i>Sheehan Disability Scale</i>
SLC6A3	Transportador de dopamina
SLC6A4	Transportador de serotonina
SNAP25	<i>Synaptosome-associated Protein 25</i>
SNP	Polimorfismes de Nucleòtid Únic (<i>Single Nucleotid Polymorphism</i>)
TC	Trastorn de Conducta
TCC	Teràpia Cognitiu Conductual
TDDEA	Trastorn de Disregulació Disruptiva de l'Estat d'Ànim
TEA	Trastorn Espectre Autista
TND	Trastorn Negativista Desafiant
TPH2	Triptòfan hidroxilasa 2
TUS	Trastorn per Ús de Substàncies
WURS	<i>Wender Utah Rating Scale</i>
WRAADS	<i>Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale</i>

INTRODUCCIÓ

1. Trastorn per Dèficit d'Atenció Amb Hiperactivitat

1.1 Característiques clíniques

1.2 Epidemiologia

1.3 Etiologia

1.3.1 Bases genètiques

1.3.2 Factors ambientals. Interacció gen x ambient

1.4 Tractament

1.4.1 Tractament farmacològic

1.4.2 Tractament no farmacològic

2. Labilitat emocional en el Trastorn per Dèficit d'Atenció Amb Hiperactivitat

2.1 Aspectes conceptuals

2.2 Labilitat emocional en el TDAH, definició en el nostre treball i mesures d'avaluació

2.3 Prevalença de la labilitat emocional en el TDAH

2.4 Síntomes emocionals del TDAH o comorbiditat?

2.5 Implicacions clíniques de la labilitat emocional en el TDAH

2.6 Etiopatogènia de la labilitat emocional en el TDAH

2.7 Tractament de la labilitat emocional en el TDAH

1. TRASTORN PER DÈFICIT D'ATENCIÓ AMB HIPERACTIVITAT

1.1 Característiques clíniques

El Trastorn per Dèficit d'Atenció i Hiperactivitat (TDAH) és el trastorn del neurodesenvolupament més comú a la infància, amb una prevalença estimada a nivell mundial del 5% (Cortese & Coghill, 2018). Clínicament és definit per nivells d'inatenció i/o hiperactivitat-impulsivitat en uns graus no apropiats per l'edat i que interfereixen amb el desenvolupament o funcionament adequat de la persona. Tot i que el TDAH arrossega l'estigma de ser conseqüència d'un estil de vida modern, les primeres mencions sobre el síndrome daten del segle XVIII (Faraone et al., 2015). Durant molt de temps ha estat considerat un trastorn exclusiu de l'etapa infantil i adolescent, però en els darrers anys ha quedat demostrat que la persistència de simptomatologia disfuncional en els adults és considerable (entorn a un 65%) (Cortese & Coghill, 2018).

Respecte als criteris diagnòstics, el manual diagnòstic i estadístic dels trastorns mentals (DSM, de l'anglès *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) introdueix, en la seva cinquena edició (American Psychiatric Association, 2013), diversos canvis en relació a la 4^o edició revisada (DSM-IV-TR) (Taula 1). Primer, el llindar en el nombre de símptomes (criteri A) necessari pel diagnòstic en adolescents i adults ha estat reduït de 6 a 5. L'edat d'inici requerida ha estat incrementada "d'abans dels 7" a "abans dels 12". El propòsit d'aquests dos darrers canvis ha estat el de facilitar el procés de diagnòstic en adults. Un altre canvi fonamental en el DSM-5 és l'eliminació de la restricció al voltant de la comorbiditat entre TDAH i trastorn l'espectre autista (TEA) present en edicions anteriors del DSM. Finalment, els subtipus de TDAH definits al DSM-IV-TR han estat substituïts per la noció de diferents presentacions (Cortese & Coghill, 2018).

Taula 1. Criteris diagnòstics pel TDAH segons el DSM-5

A. Patró persistent d'inatenció i/o hiperactivitat-impulsivitat que interfereix en el funcionament o el desenvolupament, que es caracteritza per (1) i/o (2):

1. Inatenció: Sis (o més) dels següents símptomes han persistit durant almenys sis mesos amb una intensitat que resulta desadaptativa i incoherent en relació al nivell de desenvolupament i que afecta directament les activitats socials i acadèmiques/laborals.

Nota: els símptomes no son només una manifestació del comportament d'oposició, desafiament, hostilitat o fracàs en la comprensió de tasques o instruccions. Per a adolescents grans i adults (a partir dels 17 anys d'edat), es requereix un mínim de cinc símptomes.

- a. Sovint no para atenció suficient als detalls o comet errors per descuit en les tasques escolars, la feina o altres activitats (p.ex. passen per alt o es perden en detalls, la feina no es realitza amb precisió)
- b. Sovint té dificultats per mantenir l'atenció en tasques o activitats lúdiques (p.ex. tenen dificultat per mantenir l'atenció a les classes, converses o lectures llargues).
- c. Sovint sembla no escoltar quan se li parla directament (p.ex. sembla tenir el cap en altres coses, inclús sense una altra distracció aparent).
- d. Sovint no segueix les instruccions i no finalitza les tasques escolars, encàrrecs o obligacions en el lloc de treball (p.ex. inicia tasques però es distreu ràpidament i s'evadeix amb facilitat).
- e. Sovint té dificultats per organitzar tasques i activitats (p.ex. dificultat per a gestionar tasques seqüencials, dificultat per a posar els materials i les pertinences en ordre, poca cura i desorganització a la feina, mala gestió del temps, no compleix els terminis).
- f. Sovint evita, li desagrada o és reticent a dedicar-se a tasques que requereixen un esforç mental sostingut (com ara treballs escolars o domèstics; en adolescents majors i adults, preparació d'informes, completar formularis, revisar articles llargs).
- g. Sovint extravia objectes necessaris per a tasques o activitats (p. ex. joguines, exercicis escolars, llapis, llibres, eines, moneder, claus, papers de la feina, ulleres, mòbil).
- h. Sovint es distreu fàcilment per estímuls externs (per a adolescents grans i adults, pot incloure pensaments o relacionats).
- i. Sovint oblida les activitats diàries (p.ex. fer les feines, fer les diligències; en adolescents grans o adults, tornar trucades, pagar factures, assistir a cites).

Taula 1. Criteris diagnòstics pel TDAH segons el DSM-5 (cont.)

2. Hiperactivitat i impulsivitat: Sis (o més) dels següents símptomes han persistit durant almenys sis mesos amb una intensitat que resulta desadaptativa i incoherent en relació al nivell de desenvolupament i que afecta directament a les activitats socials i acadèmiques/laborals:

Nota: els símptomes no son només una manifestació del comportament d'oposició, desafiament, hostilitat o fracàs en la comprensió de tasques o instruccions. Per a adolescents grans i adults (a partir dels 17 anys d'edat), es requereix un mínim de cinc símptomes.

- a. Sovint mou en excés mans o peus, o es belluga en el seu seient.
- b. Sovint abandona el seu seient a classe o en altres situacions en què s'espera que resti assegut (p.ex. s'aixeca a classe, a l'oficina o en un altre lloc de treball, o en altres situacions que requereixen restar en el seu lloc).
- c. Sovint corre o salta excessivament en situacions en què resulta inapropiat (Nota: en adolescents o adults pot limitar-se a estar inquiet).
- d. Sovint té dificultats per jugar o dedicar-se tranquil·lament a activitats d'oci.
- e. Sovint "està en marxa" o sol actuar com si tingués un motor (p.ex. és incapaç o se sent incòmode estant quiet durant un temps llarg, com un restaurant, reunions; els altres poden pensar que està intranquil o que li resulta difícil seguir-los).
- f. Sovint parla en excés.
- g. Sovint precipita respostes abans d'haver-se completat les preguntes (p.ex. acaba les frases d'altres, no respecta els torns de conversa).
- h. Sovint té dificultats per a respectar el torn (p.ex. mentre espera en una fila).
- i. Sovint interromp o s'immisceix en les activitats dels altres (p. ex. s'entremet en converses o jocs, pot començar a utilitzar coses d'altres persones sense esperar a rebre permís; en adolescents i adults, pot immiscir-se o avançar-se al que fan altres).

B. Alguns símptomes d'hiperactivitat/impulsivitat o inatenció estaven presents abans dels 12 anys.

C. Diversos símptomes d'inatenció o hiperactivitat/impulsivitat es presenten en dos o més ambients (p. ex. a l'escola o a la feina i a casa, amb els amics o parents, en altres activitats).

D. Han d'existir proves clares que els símptomes interfereixen en el funcionament social, acadèmic o laboral, o redueixen la qualitat dels mateixos.

E. Els símptomes no apareixen exclusivament en el transcurs d'una esquizofrènia o d'un altre trastorn psicòtic, i no s'expliquen millor per la presència d'un altre trastorn mental (p. ex. trastorn de l'estat d'ànim, trastorn d'ansietat, trastorn dissociatiu o trastorn de la personalitat, intoxicació o abstinència de substàncies).

Taula 1. Criteris diagnòstics pel TDAH segons el DSM-5 *(cont.)*

Especificar si:

- 314.01 (F90.2) Presentació combinada
- 314.00 (F90.0) Presentació predominant amb manca d'atenció
- 314.01 (F90.1) Presentació predominant hiperactiva/impulsiva

Especificar si:

- En remissió parcial

Especificar la gravetat actual:

- Lleu
 - Moderat
 - Greu
-

Durant el desenvolupament es produeixen canvis característics en el perfil de símptomes del TDAH. Els nens més petits tenen més probabilitats de mostrar símptomes externalitzants com conducta hiperactiva-impulsiva, mentre que al llarg de la infància els símptomes d'inatenció es fan més evidents, i a l'etapa final de l'adolescència i a l'edat adulta és la inatenció el que tendeix més a persistir, mentre que hi ha un declivi en els signes més objectius. La labilitat emocional (LE) es converteix en una càrrega creixent que pot inclús arribar a dominar la presentació clínica (Franke et al., 2018). Ha estat aquest perfil canviant i la inestabilitat en el balanç de símptomes que es presenten durant el desenvolupament que ha portat, com s'ha comentat anteriorment, a la dissolució dels subtipus del DSM-IV-TR.

El diagnòstic de TDAH s'ha associat a importants dificultats al llarg del desenvolupament vital. Durant l'etapa infantil i l'adolescència els estudis evidencien un menor rendiment escolar, conflictes familiars, rebuig per part dels companys, baixa autoestima, comportaments disruptius, actes delictius i consum de substàncies com el tabac o l'alcohol (Warikoo & Faraone, 2013). Posteriorment, en l'adulthood, la presència del trastorn pot generar problemes d'adaptació al món laboral, desocupació, dificultats econòmiques, relacions interpersonals insatisfactòries, inestabilitat emocional, obesitat, propensió als accidents i una major

incidència d'infraccions de trànsit i altres il·legalitats (Faraone et al., 2015) (Figura 1). En conseqüència, el TDAH repercuteix significativament en el funcionament psicològic, emocional, acadèmic/laboral i social de les persones que el pateixen i, donada la seva elevada prevalença, constitueix un seriós problema de salut pública.

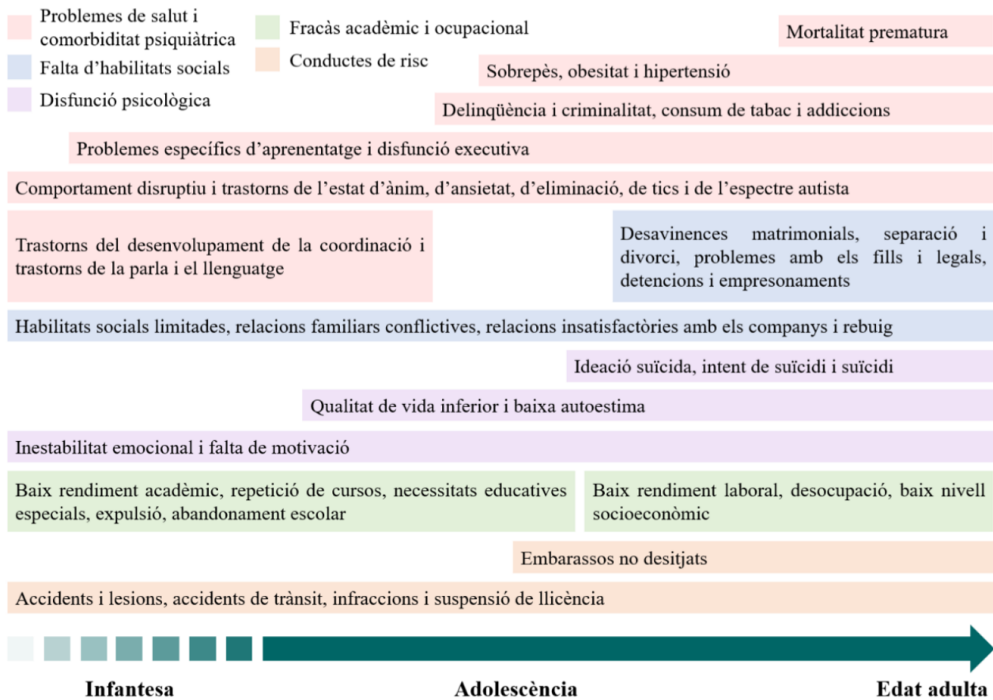


Figura 1. Manifestacions dels dèficits associats al TDAH amb repercussions en la qualitat de vida de l'individu (adaptació de Faraone et al., 2015).

Cal també destacar que el TDAH sol associar-se en un mateix individu a altres trastorns psiquiàtrics. Aproximadament dos terços de la població infantil amb TDAH presenta simultàniament un o més trastorns psiquiàtrics (Larson, Russ, Kahn, & Halfon, 2011), entre els quals destaquen el trastorn negativista desafiant (TND), el trastorn de conducta (TC), els trastorns d'ansietat i de l'estat d'ànim, trastorns de l'aprenentatge i del llenguatge, trastorns del son, tics i trastorns del neurodesenvolupament com els TEA o la síndrome de Tourette (Jensen & Steinhausen, 2015; Larson et al., 2011; Spencer, 2006). En l'etapa adulta les xifres de comorbiditat son

lleugerament superiors, amb prevalences que oscil·len entre el 65-89% , sent els principals trastorns comòrbids el trastorn per ús de substàncies (TUS), trastorns d'ansietat i de l'estat d'ànim, trastorns del son i trastorns de la personalitat com el trastorn antisocial de la personalitat o el trastorn límit de personalitat (Sobanski, 2006).

1.2 Epidemiologia

Les xifres de prevalença en nens se situen entorn al 6,5% . Les estimacions en adults varien força entre estudis, però se situen entorn al 2,5-3,4% en les metaanàlisis (Franke et al., 2018). Aquestes variacions son probablement relacionades amb diferències metodològiques amb les que els criteris diagnòstics son aplicats, incloent l'inici a la infància dels símptomes, els mètodes per a avaluar els 18 símptomes utilitzats per a definir la condició, i l'aplicació dels criteris de disfunció (Willcutt, 2012).

En quant a xifres de persistència, les metaanàlisis d'estudis longitudinals de nens amb TDAH suggereixen que almenys un 15% continuen complint tots els criteris diagnòstics a l'edat de 25 anys, i que un altre 50% compleixen criteris per TDAH en remissió parcial, amb persistència de símptomes que encara causen disfunció (Faraone, Bidereman & Mick, 2006) (Figura 2). Tot i així hi ha una heterogeneïtat considerable entre aquestes estimacions, potser reflectint diferències entre la severitat dels casos inclosos en els estudis, i/o l'ús de qüestionaris d'informadors enlloc d'auto informats (van Lieshout et al., 2016).

Les diferències en les xifres de TDAH entre sexes son notables però canvien durant el desenvolupament (Kooij et al., 2010, Larsson et al., 2011). Típicament, en nens i adolescents de població clínica, entorn un 80% dels casos son masculins, mentre que en població clínica adulta la proporció d'homes és propera al 50% (Kooij et al., 2010). Una possible raó per la majoria d'homes en població clínica infantil son els majors nivells d'hiperactivitat-impulsivitat que mostren en comparació amb les nenes, que és més probable que presentin símptomes d'inatenció i menys conductes disruptives i per tant fa que el diagnòstic sigui més

tardà. De manera interessant, cap a l'adolescència tardana, mentre que les diferències entre sexes semblen persistir, el nivell d'hiperactivitat-impulsivitat en nois baixa al nivell de les noies (Larsson et al., 2011), suggerint que l'expressió dels símptomes nuclears del TDAH és més similar entre sexes en la població adulta.

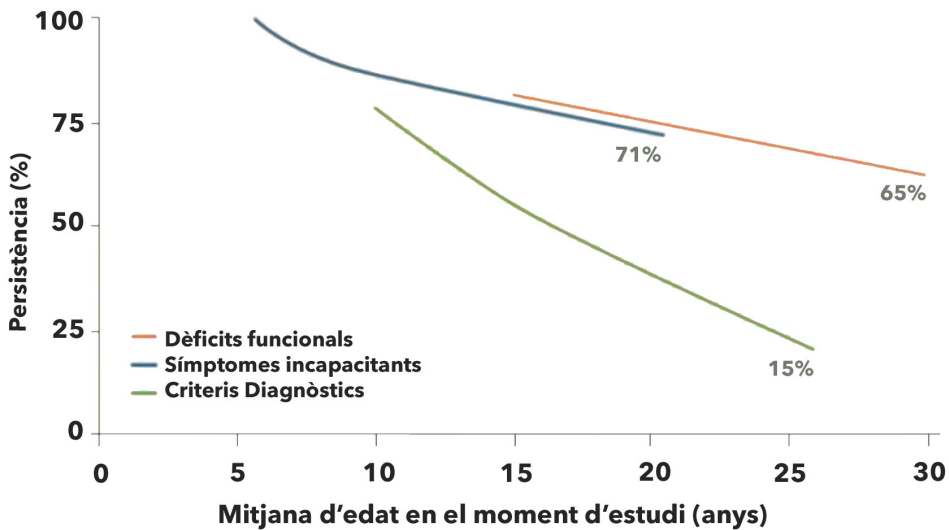


Figura 2. Representació gràfica del declivi i persistència del TDAH en relació a l'edat. S'estima que al voltant d'un 15% dels individus compliran tots els criteris diagnòstics per TDAH a l'edat adulta, mentre que un 65-71% presentarà remissió parcial del trastorn amb persistència de símptomes incapacitants o amb dèficits funcionals (adaptació de Faraone et al., 2006).

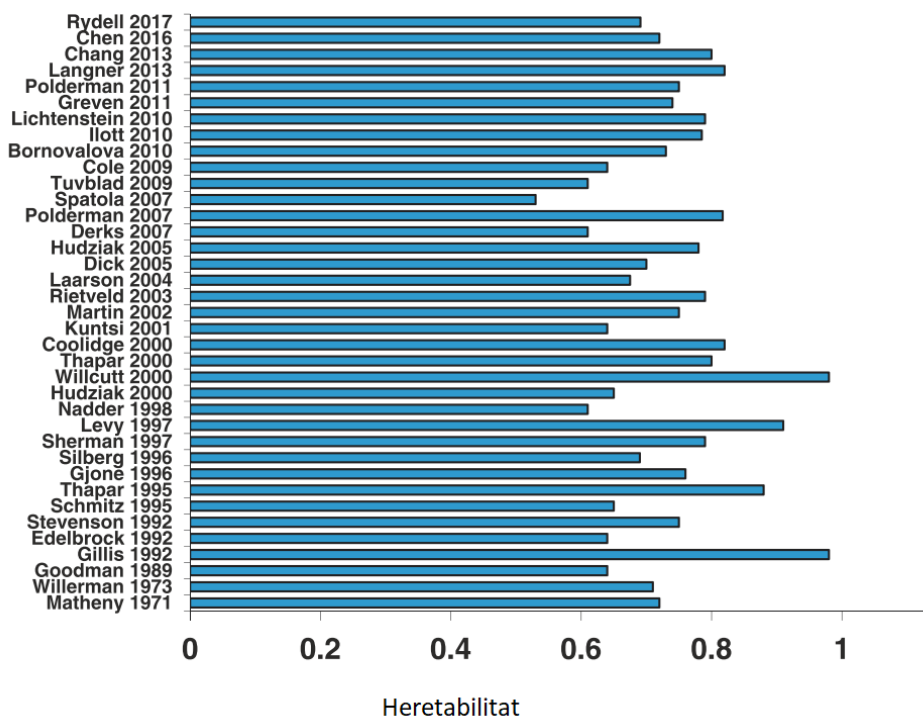
1.3 Etiologia

El TDAH és un trastorn complex i heterogeni, l'etiologia del qual no es coneix amb exactitud. No obstant això, l'evidència provinent d'estudis familiars, de bessons i d'adopció proporciona informació suficient per a afirmar que els factors genètics estan involucrats en l'etiologia del TDAH (Faraone & Larsson, 2019).

Un estudi de 894 subjectes amb TDAH i els seus 1.135 germans d'entre 5 i 17 anys va trobar 9 vegades més risc de TDAH entre els germans dels casos (subjectes amb TDAH) comparats amb els germans

dels controls (subjectes sense TDAH) (Chen et al., 2008). Per altra banda els estudis d'adopció suggereixen que els factors familiars del TDAH son atribuïbles a factors genètics i no pas a factors ambientals compartits (Faraone & Larsson, 2019) amb l'estudi més recent reportant freqüències de TDAH més altes entre familiars biològics de nens amb TDAH no adoptats que familiars adoptius de nens amb TDAH adoptats. Els familiars adoptius tenien un risc de TDAH com el risc de familiars en nens control (Sprich, Biederman, Crawford, Mundy, & Faraone, 2000). Els estudis de bessons es basen en les diferències entre bessons monozigòtics (genèticament idèntics) i dizigòtics (comparteixen aproximadament el 50% dels gens). La mitja d'heretabilitat del TDAH entre 37 estudis de bessons va ser del 74% (Figura 3). L'heretabilitat és similar en homes i en dones i pels components tant inatent com hiperactiu-impulsiu del TDAH (Faraone & Larsson, 2019).

A)



B)

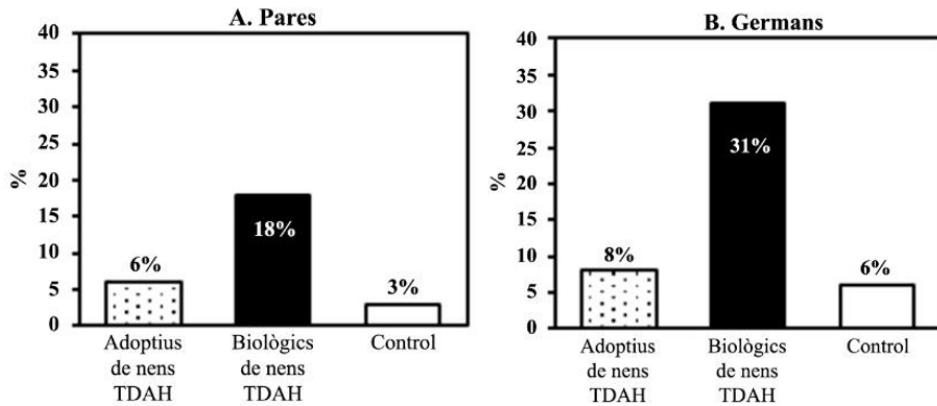


Figura 3. Estudis familiars, de bessons i d'adopció en TDAH. A) Estimació de l'heretabilitat del TDAH a partir d'estudis de bessons (adaptació de Faraone & Larsson, 2019); B) Prevalença de TDAH en parents adoptius i biològics de nens amb el trastorn i individus control (adaptació de Sprich et al., 2000).

Cal destacar però que tot i aquest component genètic en l'etiologia del trastorn, les dades aportades fins al moment suggereixen que aproximadament el 20-30% de la variabilitat fenotípica observada podria atribuir-se a factors ambientals no compartits com ara l'exposició prenatal al tabac, la prematuritat o el baix pes en néixer (Cortese & Coghill, 2018).

Avui en dia doncs es considera que el resultat de la interacció entre una predisposició genètica a desenvolupar la malaltia i l'exposició a determinades circumstàncies que n'afavoreixen l'expressió és el que condiciona l'aparició del TDAH (Faraone et al., 2015).

1.3.1 Factors Genètics

Els estudis descrits en l'apartat anterior demostren la implicació dels factors genètics en l'etiologia del TDAH, fet que ha motivat la recerca sobre la base genètica del trastorn i la seva caracterització a través de diferents metodologies segons la freqüència de les variants genètiques estudiades en la població general, i de la seva penetrància, que es

defineix com la proporció d'individus que sent portadors d'un al·lel determinat expressa el fenotip associat, i que dona idea de la mida de l'efecte d'aquestes variants (Figura 4) (Manolio et al., 2009)

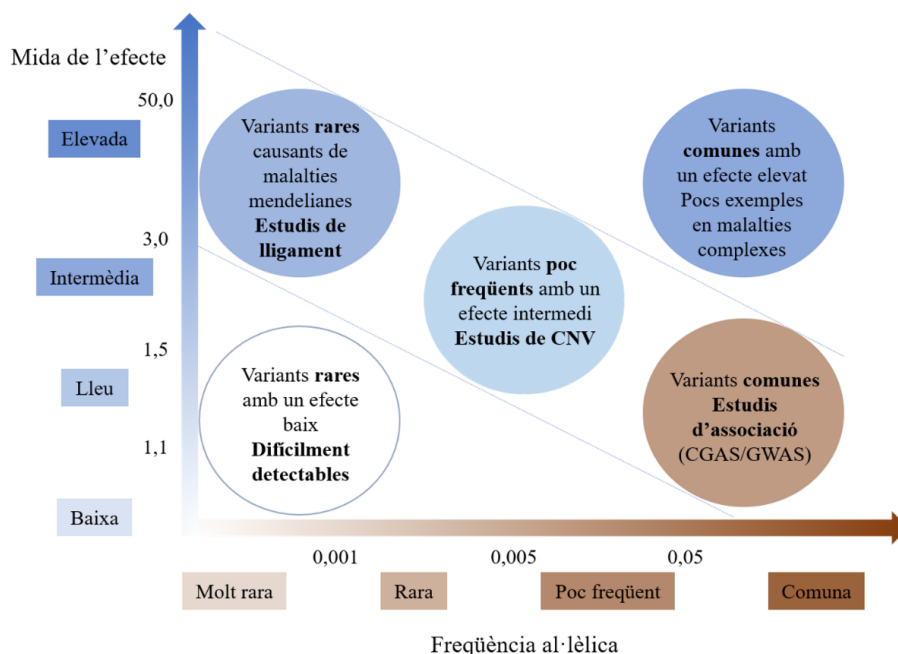


Figura 4. Viabilitat dels estudis moleculars en la identificació de variants genètiques segons la mida del seu efecte (odds ratio) i la freqüència al·lèlica a la població general (adaptació de Manolio et al., 2009). Nota: CNV, variants en el número de còpies; CGAS, estudis d'associació de gens candidats; GWAS, estudis d'associació a escala genòmica.

Respecte a l'arquitectura genètica del TDAH, s'han identificat diferents classes de variants genètiques associades al risc de desenvolupar el trastorn (Franke et al., 2012; Li, Chang, Zhang, Gao, & Wang, 2014; Thapar & Cooper, 2016). Per una banda existeixen variants rares que es presenten amb una freqüència al·lèlica molt baixa a la població general, però que mostren una elevada penetrància. Aquestes habitualment donen lloc a malalties monogèniques d'herència mendeliana, i no semblen desenvolupar un paper massa important en la complexitat genètica del TDAH. Per altra banda existeixen variants poc freqüents a la població –però no tant com les anteriors– i que presenten una penetrància intermitja, com és el cas de les variants en número de còpies

(CNV, de l'anglès *copy number variants*), insercions i delecions (Hawi et al., 2015; Manolio et al., 2009). Per últim, hi ha variants molt comunes a la població (freqüència >1%) però que mostren una magnitud d'efectes baix, és a dir, que en rares ocasions condueixen a l'aparició d'un fenotip de forma aïllada. Aquestes variants corresponen principalment a polimorfismes de nucleòtid únic (SNP, de l'anglès *Single Nucleotide Polymorphism*), que conformen el 90% de la variabilitat genètica del genoma humà i que participen habitualment en els trastorns d'etiologia complexa com el TDAH, on s'ha estimat que arribarien a explicar el 28% de la seva heretabilitat (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013a).

A continuació es descriuen els principals resultats obtinguts en els estudis d'associació que són actualment l'estratègia més utilitzada en l'abordatge genètic del TDAH.

1.3.1.1 Estudis d'associació

Els estudis d'associació són actualment l'estratègia més utilitzada en l'abordatge genètic del TDAH i consisteixen en comparar les freqüències al·lèliques o genotípiques de determinats marcadors entre un grup d'individus afectats pel trastorn i un grup de controls sans. Existeixen diversos tipus d'aproximacions que permeten analitzar l'associació entre les variants genètiques i el trastorn.

Per una banda, en funció del tipus de grup control emprat, es pot diferenciar entre estudis d'associació cas-control familiars o cas-control poblacionals.

Cas-control poblacionals: constitueixen l'aproximació més emprada en trastorns complexos i en concret en el TDAH i utilitzen com a control individus no relacionats entre ells ni amb els pacients (Evangelou, Trikalinos, Salanti, & Ioannidis, 2006). El grup control ha de constituir una mostra representativa de la població base de la que es van seleccionar els casos i idealment hauria de ser similar a aquesta en totes les variables excepte per la del fenotip d'estudi. És important que això sigui així per

tal de minimitzar la presència d'estratificació a la mostra donat que això podria suposar la detecció de falsos positius (Evangelou et al., 2006).

Estudis d'associació cas-control familiars: representen una alternativa per evitar l'estratificació poblacional ja que utilitzen la informació genètica dels progenitors (trio cas-progenitors) o germans (parella cas-germà) dels pacients com a control intern, de manera que existeix una base genètica compartida entre els diferents membres, a més d'una tendència a l'homogeneïtat pel que fa a l'exposició a factors ambientals. Com a principal limitació, resulta difícil obtenir mostres suficientment grans de famílies ben caracteritzades, fet que explica que l'aplicació d'aquesta estratègia és menys freqüent (Evangelou et al., 2006).

Per altra banda, en funció de l'existència d'una hipòtesi biològica prèvia que marqui la direcció de l'estudi, també es pot distingir entre estratègies d'associació que es basen en l'anàlisi de variants polimòrfiques ubicades en gens o regions candidates: estudis d'associació de gens candidat (CGAS, de l'anglès *Candidate Genes Association Studies*), o aproximacions dirigides a avaluar de forma massiva variants disperses per tot el genoma: estudis d'associació del genoma complet (GWAS, de l'anglès *Genome Wide Association Studies*) (Zondervan & Cardon, 2007).

Estudis d'associació de gens o regions candidates: aquest tipus d'estudis analitzen gens potencialment implicats en una malaltia o fenotip determinat, ja sigui per la funció biològica que exerceixen o pel fet d'estar ubicats en regions prèviament identificades a través d'estudis d'associació o de lligament genètic. Parteixen, per tant, d'una hipòtesi prèvia basada en el coneixement disponible sobre la patologia en qüestió (Pettersson et al., 2009).

Els primers estudis de genètica molecular del TDAH van intentar associar el TDAH amb gens que a priori podien estar implicats en la seva etiologia. Donat que els tractaments pel TDAH tenien com a diana la transmissió dopaminèrgica o noradrenèrgica, molts estudis van examinar gens candidats en aquestes vies. En concret, el transportador de dopamina (*SLC6A3*) i el receptor dopaminèrgic D4 (*DRD4*) han estat els candidats més àmpliament investigats. Força estudis van examinar

el gen *SLC6A3*, especialment un polimorfisme que produeix 2 al·lels comuns de 9 i 10 repeticions respectivament (9R i 10R). En humans, l'al·lel 10R d'aquest polimorfisme ha estat associat a TDAH en nens (Faraone & Mick, 2010) mentre que l'al·lel 9R ha estat associat amb TDAH en adult (Franke et al., 2010). D'altres gens com els que codifiquen el receptor dopaminèrgic D5 (*DRD5*), el transportador de noradrenalina (*SLC6A2*), el receptor adrenèrgic α 2A (*ADRA2A*), el transportador de serotonina (*SLC6A4*), els receptors serotoninèrgics 1B i 2A (*HTR1B* i *HTR2A*) o els enzims dopamina β -hidroxilasa (*DBH*), catecol-O-metiltransferasa (*COMT*), monoamino oxidasa A (*MAOA*) i triptòfan hidroxilasa 2 (*TPH2*) també han rebut una atenció considerable (Franke et al., 2010; Li et al., 2014). De forma similar, els gens relacionats amb el complex SNARE (de l'anglès, *soluble N-ethylmaleimidesensitive factor attachment protein receptors*) que regula l'alliberament de neurotransmissors a l'espai sinàptic (p.ex. *SNAP25*, de l'anglès *synaptosome-associated protein 25*) han estat considerats candidats interessants a participar en l'etiologia del TDAH, així com els responsables de codificar els factors neurotròfics i els seus receptors, entre els quals destaca *BDNF* (de l'anglès *brain-derived neurotrophic factor*) (Li et al., 2014; Ribasés et al., 2008; Sánchez-Mora et al., 2013). Finalment, els gens de la latrofilina 3 (*LPNH3*) o el de l'intercanviador de Na^+/H^+ (*SLC9A9*) són altres exemples de candidats que han estat associats al trastorn a través d'aquesta estratègia, a més d'acumular evidències procedents d'estudis de lligament i d'associació a escala genòmica (Hawi et al., 2015; Li et al., 2014). Malgrat però l'elevat nombre d'investigacions realitzades, aspectes com en general mostres insuficients o bé resultats discordants, han fet necessari l'ús d'estratègies meta-analítiques per tal d'establir conclusions consistents. Destaca en població infantil la metaanàlisi de Gizer i col·l., en què s'investigaren un total de 38 variants diferents distribuïdes al llarg de 18 gens candidats (Gizer, Ficks, & Waldman, 2009). Els autors identificaren associacions significatives entre el TDAH i els gens *SLC6A3*, *DRD4*, *DRD5*, *SLC6A4*, *HTR1B* i *SNAP25*. Per altra banda una metaanàlisi que contenia tots els estudis d'associació genètica d'adults amb TDAH va reportar associació significativa entre TDAH en adults i *BAIAP2* (de l'anglès *brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 2*). *BAIAP2* està involucrat

en la proliferació, supervivència i pot afectar el creixement i maduració neuronal i morfogènesis d'espines dendrítiques. Aquestes troballes eren significatives inclús després de correcció per Bonferroni (Bonvicini, Faraone, & Scassellati, 2016). Tant per la metanàlisi de nens com la d'adults, la força de cada associació, mesurada amb la odds ratio (OR), va ser petita, menor a 1,5.

Estudis d'associació a escala genòmica : els GWAS avaluen el genoma sencer per tal detectar variants comunes de DNA que tenen efectes etiològics petits. Per comunes s'entén una prevalença poblacional major a l'1% . Per a fer això, els GWAS analitzen centenars de milers o inclús milions de SNPs fet que permet la identificació de factors genètics de risc per a una malaltia determinada sense necessitat d'una hipòtesi prèvia, a diferència dels estudis de gens o regions candidates (Akutagava-Martins, Salatino-Oliveira, Kieling, Rohde, & Hutz, 2013; Gallo & Posner, 2016). Fer això però, té un cost estadístic i és que per tal de garantir significança estadística a escala genòmica, una associació observada ha de tenir un p valor de menys de 5×10^{-8} . Aquest p valor tant restrictiu, precisa de mostres molt grans sent aquest tipus d'investigacions possibles gràcies als avenços produïts en les tècniques de genotipació d'alt rendiment i a la disponibilitat de bases de dades amb informació detallada sobre els genomes de milers d'individus en múltiples poblacions. En base als patrons de desequilibri de lligament (LD, de l'anglès *linkage disequilibrium*) existents entre les diferents variants en una població determinada, es seleccionen col·leccions d'SNPs que capturen la major part de la variabilitat genètica del genoma i s'evita, així, recollir informació redundant (Balding, 2006; Zondervan & Cardon, 2007). Com a conseqüència, les variants associades a una patologia poden no ser funcionals però trobar-se en LD amb la veritable variant causal, que no ha estat genotipada (Balding, 2006). Actualment, el recurs més utilitzat com a panell de referència és el Projecte 1000 Genomes, que facilita dades sobre més de 84 milions d'SNPs en 2.504 individus de 26 poblacions diferents (1000 Genomes Project Consortium et al., 2015). L'ús d'aquesta informació ha permès desenvolupar mètodes

computacionals capaços d'inferir els al·lels de les variants que no han estat directament genotipades en un estudi per mitjà d'un procés anomenat imputació (Halperin & Stephan, 2009).

Els GWAS han esdevingut recentment la principal estratègia per a la investigació dels trastorns complexos. Pel que fa al TDAH, en els darrers anys s'han realitzat múltiples GWAS tant en població infantil com adulta (Taula 2). Els GWAS inicials de TDAH no van descobrir cap variant que arribés a la significació a escala genòmica (Faraone & Larsson, 2019).

Taula 2. Estudis d'associació a escala genòmica en TDAH (incloses les meta-anàlisis).

Estudi	Disseny	Mostra	Número d'SNP	Gens reportats (en base a SNP amb $P < 1 \times 10^{-5}$)
Lasky-Su, Anney et al. 2008	Familiar Edat d'aparició (tret quantitatiu)	930 trios	429.981	<i>ADAMTS2, SULF2</i>
Lasky-Su, Neale et al. 2008	Familiar Simptomatologia (tret quantitatiu)	909 trios	429.981	<i>GFOD1, CDH13, PTCH1, PTHLH, IL16, RNF144B, MTA3, RDH10, LPL, LOC100505836, RHOC, NCKAP5, SLCO3A1, TGFB2, GUCY1A2, SYT16, ZNF423, HAS3, TLE4, LOC100506534, GRIK1, MEIS2, LARGE, SPATA13, DMRT2, NR4A2, OTOL1, CLYBL, LRRC7, FOXP1, ZNF805, LOC101059934, FRAM189A1, EREG, FHIT, ZNF544, CNTNAP4, NAPRT1, MBOAT1, LOC643542, CNTNAP5, ZMAT4, DPP10</i>
Lesch et al., 2008	Cas-control	343 casos i 304 controls	504.219	<i>MOBP, GPC6, C9orf98, ITGA11, ITGAE, ASTN2, MGC33657, CSMD2, AK094352, ATP2C2, MAN2A2, DNM1, MAP1B, TLL2, TFEB, MMP24, UNC5B, C10orf79, CREB5, NT5DC3, SUPT3H, PPM1F, CDH13, REEP5, MYT1L, CRIGC, CTNNA2</i>
Neale et al., 2008	Familiar	909 trios	438.784	NS
Mick et al., 2010	Familiar	735 trios	835.136	<i>C21orf34, EMP2, CCDC46, BMPR1B, ATPBD4, LOC389365, UGT1A9, SLCPA9, ELOVL6, LOC643308, TMEM16E</i>
Neale, Medland, Ripke, Anney et al., 2010	Cas-control	896 casos i 2.455 controls	1.033.244 imputats	<i>PRKG1, FLNC, TCERG1L, PPM1H</i>

Taula 2. Estudis d'associació a escala genòmica en TDAH (incloses les meta-anàlisis).
(continuació)

Estudi	Disseny	Mostra	Número d'SNP	Gens reportats (en base a SNP amb $P < 1 \times 10^{-5}$)
Neale, Medland, Ripke, Asherson et al., 2010	Meta-anàlisi	2.064 trios, 896 casos i 2.455 controls	1.206.462 imputats	<i>SHFM1, CDH26, CHMP7, SLC05A1, TRIQK, TSHZ2</i>
Hinney et al., 2011	Cas-control	495 casos i 1.300 controls	487.484	<i>BCL11A, GRM5, K1AA1267, PSMC3, CLASP2</i>
Fliers et al., 2012	Familiar Funcions motores (tret quantitatiu)	890 trios	2.543.285	<i>SLC7A2</i>
Stergiakouli et al., 2012	Cas-control	727 casos i 5.081 controls	502.702	<i>IL20RA, HOXB1, TRIO, MAG12, ATXN2</i>
Ebejer et al., 2013	Simptomatologia (tret quantitatiu)	1.851 individus d'una cohort poblacional de bessons	2.373.249	<i>DPP6, CPLX2, GPR139, LINC00494, LOC100287010, DNMT3B, MAPRE1, TEX41, LINC01183, NDN, PARD3B, FRMD1, LOC392232, BAALCOS</i>
Yang et al., 2013	Cas-control	1.040 casos i 963 controls	656.051	<i>NCL, TMX3, GRIK4, ARSB</i>
Aleman et al., 2015	Síntomes d'inatenció (tret quantitatiu)	479 individus amb TDAH	799.713	<i>ACOXL, SORCS2, NUA1, LOC286114, ASB17, BCO37384, DST, ZNF622, FGF20, MSH4, BTBD9, DLG2, CAAP1, CHRN4, LOC440970, TOP3B, MIR572, NELLI, SALL3, ARHGEF3, NBP22P, BC030092, CDDC66, NET01, SS18</i>
Sánchez-Mora et al., 2015	Cas-control	603 casos i 583 controls	794.090	<i>KCNG4, COPA, PEX19, PCDH17, FBXO33, DDYNLRB2</i>
Zayats et al., 2015	Cas-control	478 casos i 880 controls	598.384	<i>ENSG00000263745, ZBTB16, TRIM36</i>
Brevik et al., 2016	Agressivitat (tret quantitatiu) Meta-anàlisi	1.060 pacients adults i 750 infants amb TDAH	7.576.458 imputats (adult) i 1.871.025 imputats (infants)	<i>MAP10, ADAM12, C9orf47, ST18, SUPT3H, ATP5G2P2, MLLT1, BMP7, EDN1, TTLL8</i> Meta-anàlisi: <i>LOC101929236, NTM, CSMD1, KRT18P42, TEPP, CPNE4, MICAL2, LOC101927464, H3F3A, LOC105370057, ACBD3, LOC10199156, LOC105376569, LOC105373223, SPINK2, PHLPP1, UFM1</i>
Middeldorp et al., 2016	Simptomatologia (tret quantitatiu) Meta-anàlisi	17.666 infants de nou cohorts poblacionals	5.260.671-6.245.251 imputats	<i>PBX4, ACTR3B, CALD1, LMOD2, FOXN3, LRRTM4, CUX1, NRL, ARHGEF12</i>

Donat que cap de les associacions reportades superava el llindar de significació genòmica ($P \leq 5 \times 10^{-8}$), diversos estudis apostaren per complementar l'anàlisi de marcadors individuals (anàlisi basada en SNP) amb estratègies com l'anàlisi basada en gens o l'anàlisi de vies, que consideren la significació global d'un conjunt de marcadors en una determinada regió, categoria funcional o via de senyalització i permeten calcular l'enriquiment o sobrerepresentació de gens implicats en una determinada funció o procés biològic. D'aquesta manera, Poelmans i col·l. integraren els millors resultats obtinguts fins l'any 2011 a través de cinc GWAS diferents i identificaren un enriquiment significatiu en categories relacionades amb el neurodesenvolupament com ara el creixement de neurites (Poelmans, Pauls, Buitelaar, & Franke, 2011). De forma similar, Hawi i els seus col·laboradors detectaren que els gens més significativament associats al TDAH (definitos com aquells que contenien SNP amb un valor de $P < 1 \times 10^{-5}$) es trobaven sobrerepresentats en processos biològics com el desenvolupament del sistema nerviós, la morfogènesi de projeccions neuronals i l'axonogènesi (Hawi et al., 2015).

Per altra banda, les metaanàlisis realitzades anteriorment, entre les quals destaca la de Neale i col·l. amb un total de 2.064 trios, 896 casos i 2.455 controls, tampoc foren capaces d'obtenir associacions significatives a escala genòmica (Neale, Medland, Ripke, Asherson, et al., 2010). No obstant això, les estimacions d'heretabilitat dels SNPs a escala genòmica oscil·len entre 0,10 i 0,28 (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013b) donant suport a la idea que les variants comunes comprenen una fracció significativa del risc subjacent al TDAH i que amb mides de mostra més grans, per tant augmentant el poder estadístic, sorgiran localitzacions significatives a tot el genoma (Demontis et al., 2019).

En aquest sentit, convé destacar que recentment el consorci de psiquiatria genòmica (PGC, de l'anglès *Psychiatric Genomics Consortium*) de TDAH va completar un metaanàlisi de GWAS de 12 estudis incloent 20.183 subjectes amb TDAH i 35.191 controls (Demontis et al., 2019). 12 loci van arribar a la significació a escala genòmica (Taula 3). Entre els gens implicats el *FOXP2* és especialment important perquè treballs previs

l'havien implicat en el TDAH de l'adult (Ribasés et al., 2012) i en trastorns del llenguatge (Lai, Gerrelli, Monaco, Fisher, & Copp, 2003). Un estudi en ratolins va trobar que el *FOXP2* regula dopamina en regions cerebrals associades al TDAH (Enard et al., 2009). Tal i com descriu Demontis i col·l., altres gens implicats en els loci significatius també tenen rols biològics importants (Demontis et al., 2019): *DUSP6* (de l'anglès *Dual Specificity Phosphatase 6*) regula la homeòstasis de neurotransmissors afectant els nivells de dopamina a les sinapsis; *SEMA6D* (Semaforina 6D) és expressat al cervell i regula les connexions neuronals durant el desenvolupament embrionari; *ST3GAL3* (de l'anglès *ST3 Beta-Galactoside Alpha-2,3-Sialyltransferase 3*) ha estat relacionat amb discapacitat intel·lectual; *LINC00461* (de l'anglès *Long Intergenic Non-Protein Coding RNA 461*) s'expressa al cervell i inclou variants associades al rendiment acadèmic; i finalment *MEF2C* (Factor potenciador específic de miòcit 2C), que ha estat associat amb discapacitat intel·lectual i diversos trastorns psiquiàtrics.

Taula 3. Resultats per les variants índex significatives a escala genòmica en els 12 loci associats amb TDAH identificats en el GWAS metaanàlisi de 20.183 casos i 35.191 controls. Les variants índex són independents en LD ($r^2 < 0,1$), i es fusionen en un sol locus quan es localitzen a una distància menor de 400kb. Es reporta la localització (cromosoma (Chr) i posició de la base), al·lels (A1 i A2), freqüència al·lèlica (A1), odds ratio (OR) de l'efecte respecte A1, i els p-valors de la metaanàlisi (adaptació de Demontis et al. 2019).

Locus	Chr	Posició de la base	Variants índex	Gens	A1	A2	Freqüència al·lèlica A1	Odds Ratio	P-valor
1	1	44184192	rs11420276	<i>ST3GAL3, KDM4A, KDM4A-AS1, PTPRF, SLC6A9, ARTN, DPN2, ATP6V0B, B4GALT2, CCDC24, IPO13</i>	G	GT	0.696	1.113	2.14×10^{-13}
2	1	96602440	rs1222063	Intergènic	A	G	0.328	1.101	3.07×10^{-8}
3	2	215181889	rs9677504	<i>SPAG16</i>	A	G	0.109	1.124	1.39×10^{-8}
4	3	20669071	rs4858241	Intergènic	T	G	0.622	1.082	1.74×10^{-8}
5	4	31151456	rs28411770	<i>PCDH7, LINC02497</i>	T	C	0.651	1.090	1.15×10^{-8}
6	5	8785495	rs4916723	<i>LINC00461, MIR9-2, TMEM161BAS1,</i>	A	C	0.573	0.926	1.58×10^{-8}
7	7	114086133	rs5886709	<i>FOXP2, MIR3666</i>	G	GTC	0.463	1.076	1.66×10^{-8}
8	8	34352610	rs74760947	<i>LINC01288</i>	A	G	0.957	0.835	1.35×10^{-8}

Taula 3. Resultats per les variants índex significatives a escala genòmica en els 12 loci associats amb TDAH identificats en el GWAS metaanàlisi de 20.183 casos i 35.191 controls. Les variants índex són independents en LD ($r^2 < 0,1$), i es fusionen en un sol locus quan es localitzen a una distància menor de 400kb. Es reporta la localització (cromosoma (Chr) i posició de la base), al·lels (A1 i A2), freqüència al·lèlica (A1), odds ratio (OR) de l'efecte respecte A1, i els p-valors de la metaanàlisi. (adaptació de Demontis et al. 2019). (continuació)

Locus	Chr	Posició de la base	Variant Índex	Gens	A1	A2	Freqüència al·lèlica A1	Odds Ratio	P-valor
9	10	106747354	rs11591402	SORCS3	A	T	0.224	0.911	1.34×10^{-8}
10	12	89760744	rs142829	DUSP6, POC1B	A	G	0.434	1.083	1.82×10^{-9}
11	15	47754018	rs281324	SEMA6D	T	C	0.531	0.924	2.68×10^{-8}
12	16	72578151	rs212178	LINC01572	A	G	0.883	0.891	7.68×10^{-9}

Una altra troballa important de l'estudi de Demontis i col·l. va ser la correlació genètica que es va trobar entre TDAH i diferents fenotips suggerint que algunes de les comorbiditats es podrien explicar per factors de risc genètic i una fisiopatologia compartits (Faraone & Larsson, 2019). Es va estimar la correlació genètica (entre parells de variables) amb TDAH en 219 fenotips mitjançant la regressió de la puntuació del desequilibri de lligament (*LD score regression*). 43 fenotips van demostrar solapament genètic significatiu amb TDAH ($P < 2,28 \times 10^{-4}$) incloent trastorn depressiu major, anorèxia nerviosa, resultats educacionals, fenotips relacionats amb obesitat, tabaquisme, història reproductiva favorable, insomni i mortalitat (Demontis et al., 2019) (Figura 5).



Figura 5. Correlacions genètiques entre TDAH i altres fenotips. Les correlacions genètiques significatives entre TDAH (resultats del metaanàlisi de GWAS de 19.099 casos, 34.194 controls) i altres trets revelen sobreposició de factors de risc genètic per TDAH i diversos grups de trets (agrupacions indicades per línies horitzontals): educació, psiquiàtriques/personalitat, pes, tabaquisme/càncer relacionat amb tabaquisme, trets reproductius i longevitat paterna. En total es van testar 219 trets i només els trets significatius després de correcció per Bonferroni es presenten a la figura. Els punts indiquen la correlació genètica (adaptació de Demontis et al. 2019).

1.3.2 Factors ambientals. Interacció gen x ambient

Les dades reportades fins al moment suggereixen que, a més de la contribució dels factors genètics, els factors ambientals també juguen un paper important en l'etiologia del TDAH i poden produir canvis en el seu fenotip. Es considera que la influència de l'ambient explicaria entre el 20 i el 30% de la variança del TDAH. Respecte als factors ambientals, durant els darrers anys, s'han obtingut força dades suggerint que tant factors prenatals com postnatals, com el consum de tabac i alcohol durant l'embaràs, el baix pes en néixer, la prematuritat i l'exposició a toxines de l'ambient, com insecticides organofosforats, bifenil policlorat i zinc, estan associats a un risc incrementat de TDAH (Cortese & Coghill, 2018). La deprivació maternal severa també ha estat relacionada amb símptomes similars als del TDAH (Cortese & Coghill, 2018).

Parlem d'interacció gen x ambient ($G \times E$, de l'anglès *gene-environment interaction*) quan determinats factors ambientals contribueixen a la manifestació d'efectes genètics que no s'expressarien en altres circumstàncies o bé quan els gens alteren la sensibilitat dels individus a factors ambientals de risc (Coghill & Banaschewski, 2009). Un individu amb predisposició genètica només desenvolupa la malaltia si s'exposa a factors ambientals adversos. Els factors ambientals només condueixen a la malaltia en presència d'una determinada càrrega genètica.

Pel que fa al TDAH, les escasses investigacions sobre $G \times E$ que s'han portat a terme han avaluat la interacció entre gens candidats, fonamentalment del sistema dopaminèrgic i serotoninèrgic, i l'exposició a factors ambientals de risc com el consum matern de tabac i alcohol durant l'embaràs, el baix pes en néixer o l'adversitat psicosocial (Nigg, Nikolas, & Burt, 2010; Wermter et al., 2010)

1.4 Tractament

A qualsevol edat el tractament recomanat pel TDAH ha de ser multimodal, incloent psicoeducació, farmacoteràpia, i psicoteràpia (Faraone et al., 2015; Kooij et al., 2010).

1.4.1 Tractament farmacològic

Els tractaments farmacològics amb indicació pel TDAH son tradicionalment dividits en dos grups: estimulants i no estimulants. El metilfenidat (MTF) i les amfetamines son les opcions estimulants, i l'atomoxetina (ATX), guanfacina i clonidina, les no estimulants (Faraone et al., 2015). Els assajos clínics aleatoritzats controlats amb placebo i les metanàlisis mostren l'efectivitat i seguretat tant de fàrmacs estimulants com no estimulants en nens i adults amb TDAH (Cortese et al., 2018; Franke et al., 2018) (Taula 4). Les guies del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomanen la farmacoteràpia com a primera línia de tractament pels adults amb TDAH (NICE, 2018). En nens, el tractament farmacològic està indicat com a part d'un programa integral a partir de sis anys en formes greus del trastorn o que no responen a les intervencions no farmacològiques (Atkinson & Hollis, 2010).

Nombroses anàlisis indiquen que tant els fàrmacs psicoestimulants com els no psicoestimulants redueixen adequadament els símptomes del TDAH en infants i adults, malgrat que els primers són, en general, més efectius (Franke et al., 2018). Per aquest motiu, es considera que la medicació psicoestimulant constitueix el tractament farmacològic de primera elecció en pacients de totes les edats (Atkinson & Hollis, 2010). Entre els fàrmacs estimulants trobem, el MTF que actua com a inhibidor de la recaptació de dopamina i noradrenalina i les amfetamines, en concret la lisdexamfetamina (LDX), que també bloquegen la recaptació d'aquests neurotransmissors. A més, afavoreixen l'alliberament de monoamines a l'espai sinàptic i n'inhibeixen la degradació a nivell presinàptic (Fleckenstein, Volz, Riddle, Gibb, & Hanson, 2007; Heal, Smith, Gosden, & Nutt, 2013). Les amfetamines representen una alternativa al MTF per als casos en que la resposta resulta clínicament inadequada. Existeixen altres fàrmacs psicoestimulants com la pemolina o el modafinil que, tot i ser efectius en relació a la simptomatologia del TDAH, actualment no han estat aprovats per al seu tractament a Espanya (Kahbazi et al., 2009; Kaplan & Newcorn, 2011).

Entermes d'efectes secundaris associats als fàrmacs psicoestimulants, els més típics son disminució de la gana, alteracions en el son, mals de cap, malestar gastrointestinal, nàusees, irritabilitat, canvis d'humor, restrenyiment, i increment de la pressió sanguínia i el pols. També s'han reportat efectes adversos més greus, tot i que poc freqüents, com l'aparició de tics, ansietat, agressió, depressió, psicosi i mania (Aagaard & Hansen, 2011; Feldman & Reiff, 2014). S'han descrit retards de pes i creixement lleus amb estimulants, però aquests sovint s'atenuen amb el temps i no semblen afectar els pesos i les talles a l'edat adulta (Fredriksen, Halmøy, Faraone, & Haavik, 2013). La seguretat cardiovascular de les medicacions estimulants ha estat subjecte de debat durant molts anys. Els estudis de cohorts, tot i així, no van trobar augment en efectes cardiovasculars seriosos després de tractament amb medicacions pel TDAH en nens o adults, tot i que tots dos, estimulants i ATX, s'havien trobat associats a lleus increments de freqüència cardíaca i pressió sanguínia (Cooper et al., 2011).

Malgrat que els efectes secundaris dels fàrmacs psicoestimulants són, en general, lleus i transitoris, la manca de tolerabilitat constitueix un dels principals motius d'abandonament de la teràpia (Gajria et al., 2014). En els casos en què els pacients no responen o no toleren la medicació psicoestimulant, és preferible l'ús de fàrmacs no psicoestimulants (Atkinson & Hollis, 2010; Faraone et al., 2015; Kaplan & Newcorn, 2011) entre els quals destaca l'ATX, un inhibidor selectiu de la recaptació de noradrenalina indicat per al tractament del TDAH en infants, adolescents i adults (Spencer, Biederman, & Wilens, 2004). En general, es tracta d'un fàrmac segur amb un perfil d'efectes adversos que inclou, principalment, cefalea, dolor abdominal, disminució de la gana, somnolència, nàusees, vòmits, augment de la pressió arterial i de la freqüència cardíaca (Schwartz & Correll, 2014). Els agonistes dels receptors adrenèrgics α_2 , com la clonidina i la guanfacina, inicialment utilitzats com a antihipertensius, també han estat aprovats per al tractament del TDAH en alguns països. No obstant això, els seus efectes sedants en limiten l'ús en alguns pacients i, concretament, a Espanya només s'accepta aquesta indicació per a la guanfacina (Sallee, Connor, & Newcorn, 2013).

Finalment, existeixen altres fàrmacs potencialment útils per alleugerir els símptomes del trastorn però que no han estat aprovats encara per al seu tractament. És el cas dels antidepressius tricíclics o el bupropió (Maneeton, Maneeton, Intaprasert, & Woottitluk, 2014). Els antidepressius tricíclics, principalment la imipramina, la desipramina i la nortriptilina, bloquegen la recaptació de noradrenalina i serotonina i han de ser utilitzats amb precaució ja que augmenten el risc d'arítmia (Wilens et al., 1996), a més de produir amb freqüència efectes adversos molestos com sequedat de boca, restrenyiment, visió borrosa, retenció urinària, sedació o augment de pes (Warikoo & Faraone, 2013). El bupropió, en canvi, és un inhibidor de la recaptació de dopamina i noradrenalina que, malgrat presentar un perfil d'eficàcia i seguretat comparable al del MTF en nens i adolescents amb TDAH (Maneeton et al., 2014), actualment està indicat exclusivament per al tractament d'episodis de depressió major.

Per últim, en pacients que no responen al tractament amb un únic fàrmac pot resultar eficaç la teràpia combinada amb psicoestimulants i ATX o agonistes adrenèrgics $\alpha 2$ (Franke et al., 2018).

1.4.2 Tractament no farmacològic

Amés de la farmacoteràpia, diverses estratègies no farmacològiques s'utilitzen en el control i maneig del TDAH al llarg de la vida. En diversos països, per nens i adolescents amb TDAH lleu, les intervencions no farmacològiques són la primera línia de tractament. En els casos moderats o greus, la recomanació és combinar farmacoteràpia i estratègies no farmacològiques. Fins a dia d'avui, els tractaments no farmacològics en nens han demostrat menys eficàcia reduint símptomes nuclears de TDAH que els fàrmacs pel TDAH (Sonuga-Barke et al., 2013), però podrien tenir importants beneficis per les comorbiditats co-ocorrents i els problemes de conducta. De fet, només la suplementació amb àcids grassos i l'exclusió de colorants artificials a la dieta van demostrar millories significatives en símptomes nuclears de TDAH durant la infància en un rigorós metaanàlisi, tot i que els efectes eren relativament petits (Sonuga-Barke et al., 2013; Young et

al., 2015). Tot i que la teràpia cognitiu conductual (TCC) encara no ha mostrat eficàcia en nens (Sonuga-Barke et al., 2013), si que hi ha certa evidència d'eficàcia d'aquesta a nivell individual (Antshel, Faraone, & Gordon, 2014) i grupal (Vidal et al., 2015) en adolescents amb TDAH. La TCC grupal ha estat provada com a beneficiosa en adults amb TDAH (Vidal et al., 2015) tot i que com s'ha indicat anteriorment, pels adults, el tractament farmacològic és l'indicat com a primera opció. Resultats prometedors també plantegen la possibilitat que les intervencions basades en el *mindfulness* siguin un tractament eficaç per als símptomes del TDAH (Cairncross & Miller, 2016). Per a altres tipus de tractaments no farmacològics, com ara el *neurofeedback*, són necessàries més proves d'eficàcia i d'assaigs clínics aleatoritzats amb avaluació cega tant per a adolescents com per a adults (Cortese & Coghill, 2018).

Taula 4. Mides d'efecte referides (diferència de mitges estandarditzada) en meta-anàlisis d'eficàcia del tractament per a símptomes nuclears del TDAH en nens/adolescents i adults (adaptació de Franke et al. 2018).

Grup d'edat i tractament	Tipus de tractament	Mida d'efecte (DME)	Referència
Nens/adolescents: Tractament farmacològic	Metilfenidat	0,78	Cortese et al. 2018
	Amfetamines	1,02	Cortese et al. 2018
	Atomoxetina	0,56	Cortese et al. 2018
	Guanfacina	0,67	Cortese et al. 2018
	Clonidina	0,71	Cortese et al. 2018
Nens/adolescents: Tractament no farmacològic	Omega 3	0,16	Sonuga-Barke et al. 2013
	Dietes	0,42	Sonuga-Barke et al. 2013
	Neurofeedback	0,21	Hodgson et al. 2014
	Entrenament en memòria de treball	-0,02 -0,20	Cortese et al. 2015 - Hodgson et al. 2014
	Modificació de conducta	-0,03	Hodgson et al 2014
	Entrenament a pares	-0,51	Hodgson et al 2014
	Auto-monitorització	-5,91	Hodgson et al. 2014
Adults: tractament farmacològic	Metilfenidat	0,49	Cortese et al. 2018
	Amfetamines	0,79	Cortese et al. 2018
	Atomoxetina	0,45	Cortese et al. 2018
Adults: tractament no farmacològic	Teràpia cognitiu conductual	0,43-1,0	Knouse et al. 2017 - Young et al 2016.
	Teràpies basades en mindfulness	0,53-0,66	Cairncross and Miller 2016

2. LABILITAT EMOCIONAL I TDAH

2.1 Aspectes conceptuals

2.1.1 Emoció i Regulació Emocional

EMOCIÓ

Tot i que no hi ha un consens en la definició del terme emoció, en el nostre treball adoptem la definició proposada per Bunford i col·l. en la que es defineixen les emocions com a reaccions a un estímul o estímuls que impliquen tant una resposta biològica com una conscient i subjectiva (Bunford, Evans, & Wymbs, 2015).

Tres són les principals teories sobre l'emoció: la primera formulada per James (1884) i Lange (1885) es centra en el component fisiològic; la segona, formulada per Cannon (1927) i Bard (1938) inclou l'experiència subjectiva ; la tercera de Schachter-Singer (1962) inclou el component cognitiu per explicar l'emoció.

Teoria de James (1884) i Lange (1885)

James i Lange suggereixen que basem la nostra experiència de l'emoció en la consciència de les respostes fisiològiques o sensacions físiques als estímuls que la provoquen, tals com l'augment del nostre ritme cardíac i els espasmes musculars. Aquests autors defensen que l'emoció sorgeix de la interpretació de les nostres respostes fisiològiques. Per tant, sota aquesta aproximació teòrica el cos ve abans i després la ment.

Teoria de Cannon (1927) i Bard (1938)

Cannon i Bard destaquen que les emocions estan formades tant per les nostres respostes fisiològiques com per l'experiència subjectiva de l'emoció enfront a un estímul. Totes les reaccions físiques són iguals per

a diferents emocions, en base (únicament) a les senyals fisiològiques no podríem distingir una emoció de l'altra. D'aquesta forma, les respostes fisiològiques i la interpretació mental es donen de manera simultània i no depenen l'una de l'altra.

Teoria dels dos factors (Schachter-Singer, 1962)

Aquesta teoria manté que les emocions son degudes a l'avaluació cognitiva d'un esdeveniment, però també a les respostes corporals. Inclou elements de les dues teories anteriors, proposant que l'*arousal* fisiològic succeeix primer però que aquestes reaccions solen ser similars per diferents emocions i que per tant cal tenir en compte un altre component, en aquest cas el cognitiu. Aquesta teoria suggereix que les reaccions fisiològiques han de ser etiquetades cognitivament i interpretades com una emoció particular. La teoria emfatitza el rol de la cognició i dels elements de la situació en l'experiència de la emoció.

REGULACIÓ I DISREGULACIÓ EMOCIONAL

La investigació actual sobre els estats emocionals freqüentment diferencia la generació d'emocions (o activació) de la regulació d'aquestes, en què el propi estat emocional es converteix en el focus de processos de control (Faraone et al., 2018).

La regulació de l'emoció fa referència als canvis associats amb emocions activades (Cole, Martin, & Dennis, 2004), podent per tant definir la regulació emocional com el procés pel qual un estat emocional és modificat per tal de ser atenuat o bé reforçat (Cole et al., 2004). La regulació de l'emoció no està definida per les emocions que s'activen sinó pels canvis associats a les emocions activades.

Segons defensen Faraone i col·l. (Faraone et al., 2018) en una revisió recent, sembla intuïtiu que per a regular quelcom, aquest ha d'existir. Per extensió, la regulació emocional es referiria al maneig de l'estat emocional d'un mateix després que aquest emergeixi (Etkin, Büchel, & Gross, 2015; Shaw, Stringaris, Nigg, & Leibenluft, 2014). Tot i així, la pròpia emergència dels estats emocionals també involucra processos reguladors (per exemple, l'indar d'estímuls per activar l'emoció,

avaluació anticipada i valoració). Per tant, els factors que regulen l'inici de les emocions podrien incloure per una banda aquells destinats a evitar una activació emocional no desitjada i per l'altra aquells que permeten augmentar la probabilitat d'experimentar la que si es desitja (p. ex., selecció o modificació de situacions, restriccions externes o facilitadors) (Gross, 2011). Des d'aquest punt de vista, els processos reguladors s'incorporen a l'emoció en sí mateixa conduint a alguns a concloure que no hi ha "emoció no regulada" en un sentit pur.

Partint del model de Gottman i Katz's (Gottman & Katz, 1989) en que la regulació emocional implicava dos passos, *arousal* i retorn a la basal, Bunford i col·l. (Bunford et al., 2015) amplien informació dels diferents processos implicats i proposen un model en que la regulació emocional es defineix com l'habilitat d'un individu de modular (1) la velocitat i el grau amb els que l'expressió de l'emoció escala a nivell fisiològic, experimental i conductual (2) la intensitat de l'expressió de l'emoció a nivell fisiològic, experimental i conductual i (3) la velocitat i el grau amb els que l'expressió d'una emoció a nivell fisiològic, experimental i conductual es rebaixa de manera congruent amb un nivell òptim de funcionament. La figura 6 representa aquest procés: la línia negra contínua correspon a un individu qui, en resposta a un estímul emocional, escala sense arribar al punt de disfunció. Aquest individu posteriorment retorna a l'estat basal, on la fase de retorn és més lenta que la fase d'escalada però més ràpida que en un individu amb disregulació emocional (DE). En el cas de l'individu identificat com a cas 1, la persona escala a una velocitat comparable a la d'un individu amb una correcta regulació emocional però ho fa en un grau disfuncional. A part, comparat amb un subjecte amb correcta regulació, el cas 1 presenta un retorn lent a la basal. Per tant el cas 1 es manifesta principalment com a una intensitat emocional que està per sobre del llindar de la disfuncionalitat i que es caracteritza per un lent retorn a la basal. En el cas 2 hi ha una escalada més ràpida que en l'individu amb correcta regulació i que en el cas 1 i ho fa en un grau dins el rang de disfunció. Tot i així, aquesta persona té un retorn a la basal adequat. Per tant el cas 2 manifesta principalment elevada intensitat emocional però

correcte retorn a la basal. El cas 3 és una combinació entre els casos 1 i 2, on la persona escala més ràpid que l'individu amb correcta regulació i presenta un lent retorn a la basal, en ambdós casos ho fa en un grau disfuncional.

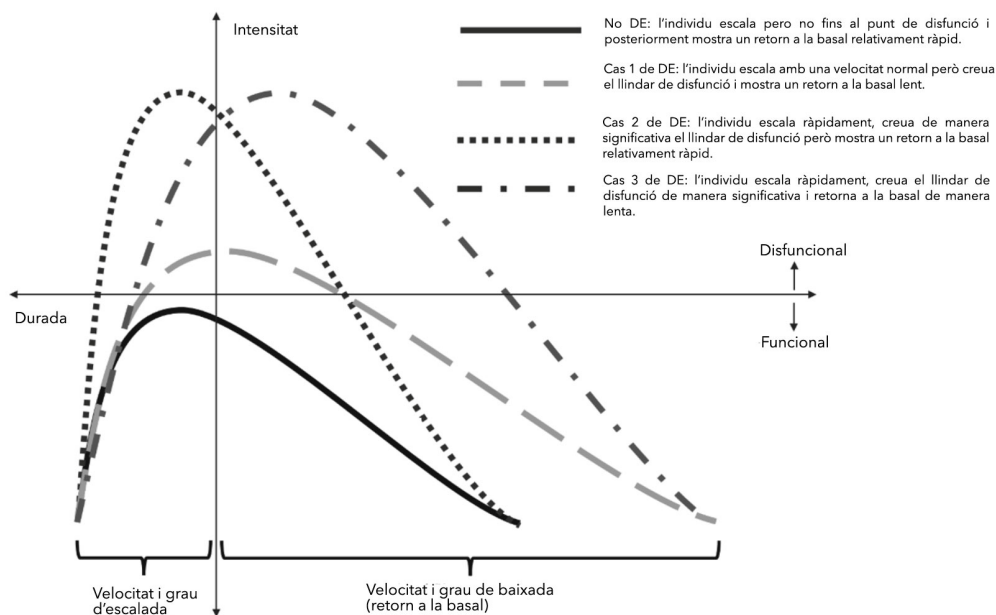


Figura 6. Tres exemples de DE respecte un cas de correcta regulació emocional (adaptació de Bunford et al., 2015).

Basat en aquesta definició de regulació emocional, es pot definir la DE com la dificultat d'un individu per a exercir qualsevol dels processos moduladors en un grau tal que causa disfuncions. D'acord amb aquesta línia de pensament, Cole i col·l. assenyalen que per a considerar que hi ha DE és essencial que aquesta resulti en un funcionament subòptim (Cole et al., 2004).

Cal destacar que la base de comparació pels processos reguladors (*arousal* i retorn a la basal) és el nivell de funcionament que té el propi individu, enlloc d'establir com a referència un valor poblacional. Per tant el llindar de disfunció en la figura 1 és relativa al grau de funcionament del propi individu.

Finalment cal subratllar que ni la definició proposada per Gottman i Katz (1989) ni la descrita per Bunford i col·l. son exclusives per a emocions negatives (Bunford et al., 2015).

2.1.2 Regulació Emocional i TDAH

MARC HISTÒRIC DE LA DE EN EL TDAH

Tot i que inicialment fou conceptualitzat com un trastorn amb dificultats en l'autoregulació (Barkley, 1997a), les definicions actuals s'han focalitzat en aspectes cognitius (atenció) i conductuals (hiperactivitat/impulsivitat) del trastorn.

Més enllà del DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) i de la Classificació Internacional de Malalties 10^a Edició (ICD-10, de l'anglès *International Classification of Diseases*) (World Health Organization, 2004), existeixen diversos conceptes alternatius del TDAH en adults que tenen en compte no només els símptomes nuclears d'inatenció, hiperactivitat i impulsivitat que s'ha vist que representen amb més precisió el TDAH en nens i adolescents (Gibbins & Weiss, 2007). Aquests models de TDAH en adults inclouen també les experiències subjectives del pacient, com sentiments d'agitació, irritabilitat i canvis d'humor (Retz, Stieglitz, Corbisiero, Retz-Junginger, & Rösler, 2012).

La figura 7 compara el concepte de TDAH del DSM-IV amb el concepte desenvolupat als anys setanta del segle passat a la universitat d'Utah per Wender (Wender 1995), els de Brown (Brown, 1996), Conners (Conners, Erhardt, 1999) i Barkley (Barkley, 2010a). Cal aclarir, que les diferents dimensions psicopatològiques del TDAH recollides en el DSM-IV son iguals a les que presenta l'actual DSM-5.

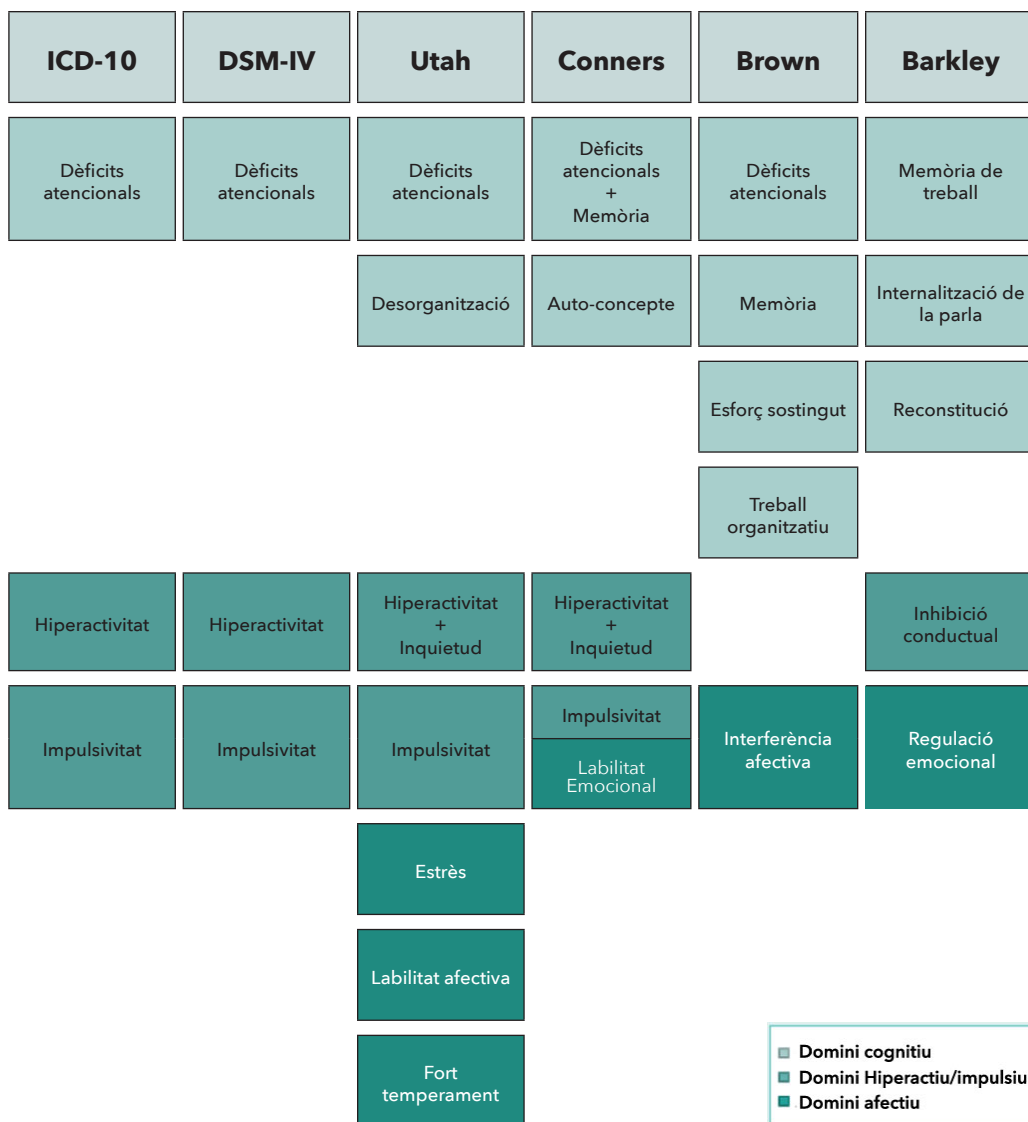


Figura 7. Dominis psicopatològics del TDAH en adults segons les conceptualitzacions de ICD, DSM, Wender, Conners, Brown i Barkley (adaptació de Retz et al. 2012).

Malgrat aquests conceptes alternatius pel TDAH no son iguals, tots ells es solapen substancialment en referència al crucial rol de les dificultats cognitives, les quals corresponen amb la dimensió nuclear d'inatenció dels DSM-IV i ICD-10. D'acord amb Brown, aquest domini inclou 5 clústers, anomenats organització i activació de treball, manteniment d'atenció i concentració, manteniment d'energia i esforç,

maneig de les interferències afectives i utilització de la memòria de treball així com accedir al record. Tot i així, en contrast amb l'ICD-10 i el DSM-IV, la hiperactivitat i la impulsivitat no són elements constituents de la psicopatologia del TDAH de l'adult d'acord amb Brown. Tot i que els símptomes d'hiperactivitat s'han considerat un símptoma central en el concepte d'Utah de TDAH en adults, la impulsivitat és considerada com un domini addicional dels símptomes amb menor importància per al diagnòstic del TDAH de l'adult en aquest model. A més, tant els models de Conners com els d'Utah permeten incloure sentiments d'inquietud dins els dominis d'hiperactivitat enlloc de focalitzar només en conducta hiperactiva. En el seu model més teòric, Barkley (Barkley, 2010a) veu la inhibició conductual com un dèficit primari en el TDAH independentment de l'edat i que causa problemes secundaris respecte a les funcions executives (FE) : memòria de treball, internalització de la parla (memòria de treball verbal), reconstitució i autoregulació de les emocions i la motivació.

Curiosament, tots aquests models alternatius de TDAH en adults van més enllà de la psicopatologia nuclear d'inatenció, hiperactivitat i impulsivitat incloent també símptomes afectius. Fent això, tots els conceptes de TDAH en adults han introduït un domini psicopatològic que requereix la descripció de sentiments, aspectes de l'humor i experiències subjectives del pacient. Sobretot, els símptomes de la DE s'han inclòs en els criteris d'Utah basats en les investigacions de Wender (Wender, 1995).

La DE en pacients amb TDAH segons Wender és definida per tres dominis referint-se a control temperamental, labilitat afectiva i sobrereactivitat emocional/intolerància a l'estrès. El control del temperament es refereix a sentiments d'irritabilitat i freqüents explosions de curta durada. Labilitat afectiva està associada amb curts i impredecibles canvis d'estat d'ànim de normal a depressiu o a lleu excitació; i la sobrereactivitat emocional es refereix a una disminuïda habilitat per a gestionar estressors vitals típics, resultant en freqüents sentiments d'estar sobrepassat i molest. El concepte d'Utah és àmpliament compatible amb el model de Barkley de funcionament

executiu alterat. Aquest model inclou l'auto control emocional deficient com un símptoma nuclear del TDAH el qual es pensa que és resultat d'un procés de dos passos que inclou impulsivitat emocional i la consegüent autoregulació emocional (Barkley, 2010a). Basat en aquesta conceptualització del TDAH, les emocions impulsives com la impaciència, el temperament fort, la facilitat per a enfadar-se, la baixa tolerància a la frustració, la irritabilitat i l'excitabilitat emocional son característiques comunes en els pacients amb TDAH independentment de l'edat. Els models de Conners i de Brown també proposen dominis psicopatològics com a part del component emocional del TDAH. Aquests son dos dominis: impulsivitat/labilitat emocional i problemes amb l'autoconcepte en el model de Conners, i el domini d'interferència afectiva en el concepte de Brown.

Tot i l'existència paral·lela d'aquests models, des de 1968 les versions del DSM han inclòs els dèficits en regulació emocional com a símptomes associats al TDAH però no com a símptomes nuclears (Surman et al., 2013). En el darrer DSM-5 els símptomes emocionals, baixa tolerància a la frustració, irritabilitat i labilitat emocional, tampoc no han estat inclosos com a nuclears i s'han mantingut com a característiques associades (American Psychiatric Association, 2013).

Tot i que la DE no és part dels criteris diagnòstics actuals del TDAH, hi ha força evidència d'estudis clínics, de neuroimatge i de genètica que suggereixen que hauria de ser considerada com un component nuclear del TDAH (Retz, Stieglitz, et al., 2012), almenys en un subgrup de pacients, donat que contribueix a un pitjor funcionament en els àmbits social i ocupacional així com a un pitjor pronòstic global (Barkley & Murphy, 2010a).

Diversos termes han estat utilitzats com a sinònims de DE, incloent: labilitat emocional (LE), labilitat afectiva, inestabilitat de l'humor i auto regulació emocional deficient (DESR, de l'anglès *Dèficient Emotion Self Regulation*). Tots referint-se a una intensitat inadequada, d'acord amb la situació, de les emocions i conductes tant positives com negatives que poden incloure estats sobtats d'enuig, disfòria, tristesa, o eufòria (Childress & Sallee, 2015).

MODEL CONCEPTUAL DEL PROCESSAMENT EMOCIONAL EN EL TDAH

Faraone i col·l. proposen un model conceptual per explicar les dificultats en el processament emocional en persones amb TDAH. Aquests autors utilitzen dos termes proposats per Barkley per tal de definir un principi organitzatiu: impulsivitat emocional (IE) i DESR (Faraone et al., 2018).

En aquest sentit, Barkley (Barkley, 2010a) havia adoptat prèviament la definició de regulació emocional proposada per Gottman i Katz (Gottman & Katz, 1989) per explicar específicament els símptomes emocionals en els pacients amb TDAH. D'acord amb aquests autors existeixen dues fases, una primera de generació d'emocions, i una segona, regulació emocional que ocorre quan, en presència d'una emoció, un individu (1) inhibeix les respostes conductuals a l'emoció, (2) autoregula l'*arousal* fisiològic que l'emoció ha induït, (3) refocalitza la seva atenció i (4) organitza les seves conductes d'acord a un objectiu extern.

Barkley assenyala que els subjectes amb TDAH son propensos a presentar dificultats en ambdues fases: **generació d'emocions**, que és altament impulsiva i en la **regulació emocional**, que gestiona l'emoció per controlar que la conducta no arribi a graus disfuncionals (Barkley, 2015). Barkley es refereix a la primera fase com a IE i a la següent com a DESR.

La figura 8 mostra el model conceptual proposat per Faraone (Faraone et al., 2018) sobre les disfuncions en processament emocional en relació al TDAH, d'acord amb els termes proposats per Barkley.

Cadascun dels 4 gràfics de la figura 8 mostra el curs de la intensitat emocional després d'un estímul emocionalment activador. Les trajectòries reflecteixen les diferències individuals en processos que (1) generen estats emocionals, i (2) els regulen després que aquests sorgeixin. Els diagrames de la A a la D il·lustren com es produirien les dues fases tant en els individus amb com sense TDAH. Aquests gràfics separen la intensitat emocional en experiència subjectiva i conducta,

per tal d'abordar la disincronia entre l'experiència emocional subjectiva i el comportament observat, que poden tenir una importància especial en el TDAH (Faraone et al 2018). Per exemple, es tendeix a atribuir més enuig a l'individu que és més bel·ligerant o el contrari, més plaer a qui riu més fort. Tot i així els comportaments inusualment intensos (explosions de ràbia, agressions...) no impliquen necessàriament un augment proporcional de l'emoció sentida, fet que posa de manifest la discordança entre el comportament i l'emoció experimentada subjectivament. En el cas del TDAH, les formes més extremes d'expressió conductual poden reflectir, en part, la desinhibició del comportament inherent al trastorn i no sempre un grau proporcional de l'emoció sentida.

El gràfic A presenta un cas de reactivitat típica (sense TDAH). Per una banda, la generació d'emocions en resposta a un estímul és moderada i no arriba a nivells disruptius. Tant l'estat subjectiu com el comportament expressiu emocional canvien gradualment durant la fase de pujada. Per l'altra, els mecanismes d'autoregulació són suficients per a portar les emocions altre cop a la línia basal ràpidament, l'estat subjectiu i conductual es troben en sincronia l'una amb l'altra.

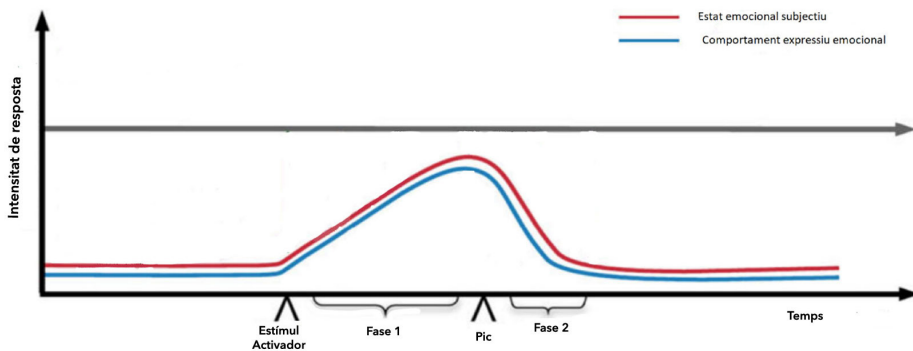
El gràfic B mostra un prototip d'individu amb TDAH amb elevada IE i elevada DESR. En aquest cas, l'elevada IE provoca la generació d'emocions a llindars més baixos, temps de pujada més curts i respostes emocionals intenses. Pels pacients amb alta IE i alta DESR, la intensitat de l'expressió conductual és excessiva pel nivell de resposta emocional. Les habilitats d'autoregulació pobres i nivells elevats de generació d'emocions provoquen temps de recuperació més lents i episodis perllongats de trastorns del comportament. S'hipotetitza que en aquest model el gràfic B podria estar associat amb les presentacions TDAH combinades o hiperactives-impulsives.

El gràfic C mostra el cas per a pacients sense IE combinat amb DESR. Aquest patró condueix a una generació més lenta d'emocions fins a un nivell d'intensitat disfuncional des del qual la recuperació és difícil. Sense IE els indicadors de comportament de l'emoció negativa queden

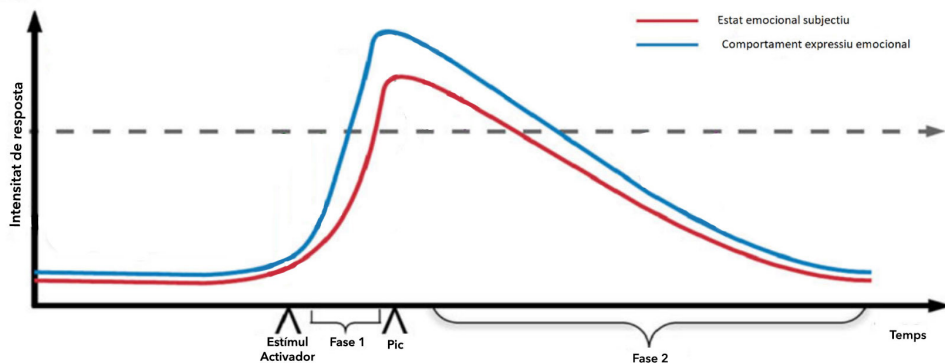
darrere de l'experiència subjectiva. La pobra autoregulació perllonga les emocions i el seu impacte advers. Pensaments i comportaments contraproductius, com la ruminació i l'evitació, sostenen i intensifiquen les emocions desadaptades. Els autors hipotetitzen que el gràfic C podria estar associat a presentacions de TDAH intent.

El gràfic D mostra un prototip d'individu amb TDAH amb elevada IE sense DESR. L'elevada IE provoca la generació d'emocions a llindars més baixos, uns temps de pujada més curts i unes respostes emocionals intenses. Hi ha una relació més estreta entre la intensitat emocional subjectiva i la seva expressió conductual. Tot i així l'inici d'una autoregulació efectiva de les emocions escurça el pic màxim d'aquestes. Les habilitats d'autoregulació emocional retornen l'emocionalitat subjectiva i els comportaments expressius a la línia de base, però l'alta IE posa en risc la persona per a un altre episodi d'extrema emoció. Els autors hipotetitzen que el gràfic D podria estar associat amb presentacions hiperactives-impulsives i combinades.

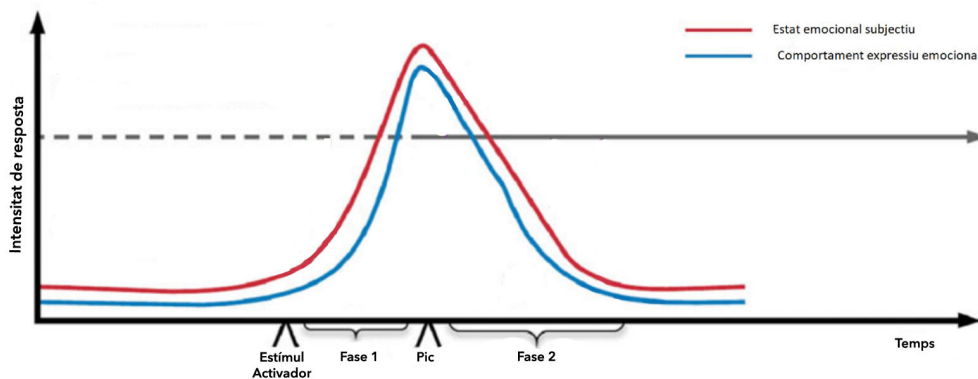
(A): Reactivitat Típica



(B): Elevada IE i elevada DESR



(C): Sense IE combinat amb DESR



(D): Elevada IE sense DESR

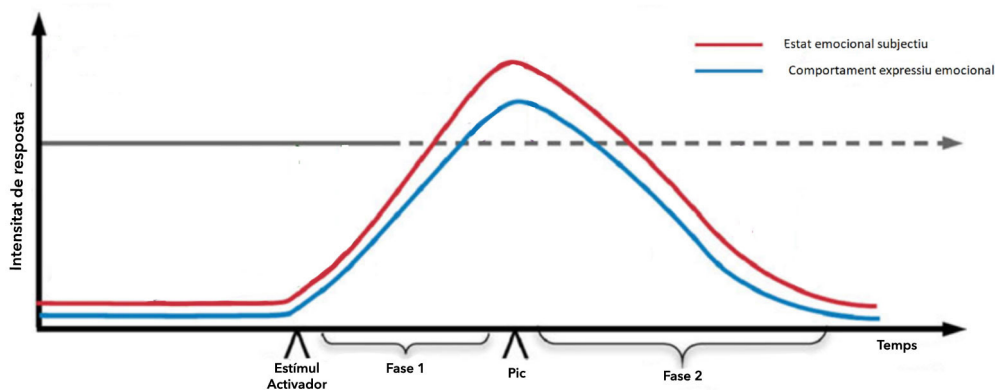


Figura 8. Processament emocional deficient en el TDAH. Per a tots els gràfics, la línia horitzontal és el llindar de les experiències emocionals desadaptades. Cada gràfic mostra dues fases: (1) línia base i generació d'emocions, (2) retorn de les emocions a la línia de base; un estímul activador i un pic (nivell màxims d'emocions) (adaptació de Faraone et al. 2018).

2.2 Labilitat Emocional en el TDAH, definició en el nostre treball i mesures d'avaluació

2.2.1 Definició de Labilitat Emocional en el nostre treball

Tal i com s'ha esmentat anteriorment diversos termes s'utilitzen com a sinònims de DE. En el present treball de tesi doctoral el concepte utilitzat és LE, d'acord amb el model de Conners referint-se a irritabilitat, canvis d'humor impredecibles, ser tret de polleguera fàcilment, tenir fort temperament, baixa tolerància a la frustració, i dificultats en el maneig de la ira (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999). L'escala utilitzada per a avaluar aquest concepte així com el de TDAH en general va ser la Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS) (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999) que inclou les següents subescales: inatenció/problemes de memòria, impulsivitat/LE, hiperactivitat/inquietud i problemes amb l'autoconcepte. També inclou puntuacions globals de símptomes d'inatenció i d'hiperactivitat-impulsivitat segons criteris DSM-IV, una puntuació total de símptomes TDAH segons DSM-IV i un índex de TDAH. La CAARS (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999) consisteix en 66 ítems (annex 1). D'aquestst 66, 12 corresponen a impulsivitat/LE: sis ítems estan relacionats amb LE (61,47,30,19,23 i 8) i sis ítems estan relacionats amb impulsivitat (12,4,39,52,43 i 35). La subescala de LE consisteix en els següents ítems: "soc irritable", "tinc canvis d'humor impredecibles", "moltes coses em treuen de polleguera fàcilment", "tinc un caràcter fort/perdo la paciència fàcilment", "encara tinc rebequeries" i "em frustró amb facilitat". Cada ítem es puntua en una escala Likert de 4 punts que van de 0 a 3 (0= "no del tot o mai"; 1= "només una mica, un cop de tant en tant"; 2 = "bastant, sovint"; 3 = "molt sovint"). L'escala CAARS (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999) és l'única mesura psicomètrica validada a l'espanyol que conté ítems específics per a mesurar LE en adults amb TDAH (Amador-Campos, Gómez-Benito, & Ramos-Quiroga, 2014).

2.2.2 Mesures d'avaluació

Part de l'evidència empírica per la rellevància de la LE en el TDAH de l'adult ve de les anàlisis de fiabilitat i la validesa de les escales per l'avaluació de la psicopatologia del TDAH que han inclòs símptomes d'aquest domini. Per exemple, en resum de les propietats psicomètriques dels criteris d'Utah, Marchant i col·l. (Marchant, Reimherr, Robison, Robison, & Wender, 2013) van identificar una α de Cronbach de $\geq 0,80$ per les set subescales de la *Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale* (WRAADS) (Marchant et al., 2013), suggerint una elevada consistència interna del constructe i també una elevada consistència interna amb una α de 0,80; 0,76 i 0,78 per les subescales de labilitat afectiva, temperament i sobrereactivitat emocional que componen el domini de LE (Marchant et al., 2013). Per altra banda els 8 ítems de la *Current Behavior Scale* (CBS, Barkley 1997b) desenvolupada per Barkley, que inclouen: "fàcilment enfadable o decebut", "fàcilment frustrat", "sobrereactivitat emocional", "fàcilment excitat per activitats que es desenvolupen al meu voltant", "perdre els estreps", "discutir amb altres", "primmirat o fàcilment molestat pels altres" i "soc enfadós o ressentit" van obtenir una α de Cronbach de 0,90 i finalment la subescala de LE de la CAARS (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999) també va demostrar bons valors de fiabilitat, amb una α de Cronbach de 0,88 (Retz, Stieglitz, et al., 2012).

A continuació es mostren els diferents ítems utilitzats per a avaluar LE en les tres escales anteriorment esmentades (Taula 5).

Taula 5. Ítems valorats per a definir LE en la CAARS, WRAADS i CBS. a = ítems inclosos dins de la subescala de fort temperament; b = ítems inclosos dins la subescala de labilitat afectiva; c = ítems inclosos dins la subescala de sobrereactivitat emocional.

ESCALA	CAARS	WRAADS	CBS
	soc irritable	Irritabilitat ^a	Fàcil de fer enfadar o decebre
	tinc canvis d'humor imprevisible	Rebequeries ^a	fàcilment frustrat
	moltes coses em treuen de polleguera fàcilment	Pèrdua de control ^a	sobrereactivitat emocional
	tinc un caràcter fort/ perdo la paciència fàcilment	Fluctuacions de l'ànim ^b	fàcilment excitat per activitats que es desenvolupen al meu voltant
	encara tinc rebequeries	Períodes disfòrics ^b	perdre els estreps
	em frustro amb facilitat	avorriment ^b	discutir amb altres
		sobreestimulació ^b	primmirat o fàcilment molestat pels altres
		desbordat ^c	Ser enfadós o ressentit
		Reactivitat emocional ^c	
		Disfunció sota estrès ^c	

Tot i la validesa del constructe i la superposició de les diverses definicions, però, no existeix un consens sobre un únic terme a utilitzar per a descriure els símptomes emocionals en el TDAH i aquest fet es reflecteix en una gran quantitat d'escala de qualificació per a aquests símptomes. Existeixen actualment unes 22 escales que poden ser utilitzades tant en recerca com en pràctica clínica (Faraone et al., 2018).

Moltes de les escales adopten el concepte d'auto regulació emocional, mentre algunes altres es refereixen a constructes relacionats com reactivitat afectiva, inestabilitat/labilitat emocional, i l'expressió de les emocions. De fet, els diversos termes s'utilitzen sovint com a sinònims tot i que el grau en que aquests conceptes i les respectives escales mesuren el mateix o constructes diferents és, essencialment, desconegut.

La taula 6 presenta algunes de les característiques d'aquestes escales. De les 22 escales que hi apareixen, sis són exclusivament per població adulta, 8 son exclusivament per població infantil i 8 per ambdues. La majoria de les escales tenen una versió auto-reportada i algunes poden ser administrades per pares, mestres o clínics. 15 han estat utilitzades en assajos clínics, tot i que cap d'elles ha estat validada com a mesura d'impacte en aquest tipus d'estudis. De les 22 escales, 13 tenen barems poblacionals. Aquestes són bones eines de cribatge donat que permeten comparar la puntuació obtinguda per un individu amb uns valors de referència poblacionals. La majoria de les escales son gratuïtes i no hi ha dades que indiquin que aquestes son millors o pitjors que les que requereixen pagament.

La majoria de les escales de regulació emocional no varen ser desenvolupades específicament per subjectes amb TDAH tot i que hi ha algunes excepcions com: la *Conners Global Index Emotional Lability Scale (CGIELS)* (Mueller, Brozovich, & Schools, 1999), la *Emotional Lability scale on Conners Rating Scales-Revised (CRS-R)* (Conners, 2001), la subescala de LE de la CAARS (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999) i la WRAADS (Marchant et al., 2013).

La resta d'escales son mesures de funcionament executiu, de DE àmpliament definida o conceptualitzacions més amples del TDAH que inclouen DE (Faraone et al., 2018).

Les escales de *Distress Tolerance* (Simons & Gaher, 2005) i *Frustration Discomfort* (Harrington, 2005) focalitzen en el constructe de tolerància a l'angoixa. Quan s'aplica a les emocions, la tolerància a l'angoixa es refereix a l'habilitat de resistir estats emocionals aversius (Leyro et al., 2010).

Finalment cal destacar que només algunes escales estan validades en castellà i inclouen: *Affective Reactivity Index- Parent Report (ARI-P)* (Argyris Stringaris et al., 2012), *Barkley Deficits in Executive Functioning Scale-Children and Adolescents (BDEFS-CA)* (Barkley, 2012), *Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)* (García Fernández, González-Pienda, Rodríguez Pérez, Álvarez García, & Álvarez Pérez,

2014), *Conners Rating Scales* (Conners, 2001), *Child Behavior Checklist* (CBCL) (Achenbach, 1991), *Difficulties in Emotion Regulation Scale* (DERS) (Hervás & Jódar, 2008), *Emotion Regulation Questionnaire* (ERQ) (Navarro, Vara, Cebolla, & Baños, 2018), *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) (Brown, Capella, & Antivilo, 2015) i la CAARS (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999).

Taula 6. Escales desenvolupades per a mesurar símptomes emocionals (adaptació de Faraone et al. 2018).

Escola	Persona que reporta	Nens, adults o tots dos	Assajos clínics	Estandarditzada	Disponibilitat	Versió castellà
Affective Lability Scale – Short Form (ALS-18) (Weibel et al., 2017)	Adult auto reportat	Adults	Si	Si	Gratuïta	No
Affective Reactivity Index (ARI) (Stringaris et al., 2012)	Nen auto reportat	Nens	Si	No trobats	Gratuïta	Si
Barkley Deficits in Executive Functioning Scale – Children and Adolescents (BDEFS-CA) (Barkley, 2012)	Nen auto reportat i Pares	Nens	No trobats	Si	Pagament	Si
Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF or emotion control subscale) (Mahone et al., 2002)	Nens i adults auto reportat, pares i mestres	Tots dos	Si	Si	Pagament	Si
Brown ADD Rating Scales for Children, Adolescents and Adults (BADDS) (Brown, 1996)	Nens i adults auto reportat	Tots dos	Si	Si	Pagament	No
Conners Global Index (CGI) Emotional Lability Scale (Conners, 1997)	Nens auto-reportat, pares i mestres	Nens	Si	Si	Pagament	No
Child Behavior Checklist – Dysregulation Profile (CBCL-DP) (Geeraerts et al., 2015)	Nens auto reportat, pares i mestres	Nens	No	Si	Pagament	Si

Taula 6. Escales desenvolupades per a mesurar símptomes emocionals (adaptació de Faraone et al. 2018). *(continuació)*

Escales	Persona que reporta	Nens, adults o tots dos	Assajos clínics	Estandarditzada	Disponibilitat	Versió castellà
Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS) (Gratz & Roemer, 2004)	Nens i adults auto reportat	Tots dos	Si	No trobats	Pagament	Si
Difficulties in Emotion Regulation Scale - Brief Version (DERS-16) (Kaufman et al., 2016)	Nens i adults auto reportat	Tots dos	No trobats	No trobats	Gratuïta	No
Emotion Dysregulation Scale, short version (EDS- short) (Powers, Stevens, Fani, & Bradley, 2015)	Nens i adults auto reportat	Tots dos	No trobats	No trobats	Gratuïta	No
Emotion Regulation Checklist (ERC) (Shields & Cicchetti, 1997)	Pares	Nens	Si	No trobats	Gratuïta	No
Emotion Regulation Index for Adults and Children (ERICA) (MacDermott, Gullone, Allen, King, & Tonge, 2010)	Nens i adults auto reportat	Tots dos	Si	No trobats	Gratuïta	No
Emotion Regulation Questionnaire (ERQ) (Gross & John, 2003)	Nens i adults auto reportat	Tots dos	Si	Si	Gratuïta	Si
Emotional Lability T-scores on Conners Rating Scales - Revised (CRS-R) (Conners, 2001)	Nens i adults auto reportat, pares i mestres	Nens	Si	Si	Gratuïta	Si
Expression and Emotion Scale for Children (EESC) (Penza-Clyve & Zeman, 2001)	Nens auto reportat, pares i mestres	Nens	Si	Si	Gratuïta	No
State Difficulties in Emotion Regulation Scale (S-DERS) (Lavender, Tull, DiLillo, Messman-4 Moore, & Gratz, 2017)	Nens i adults auto reportat	Tots dos	No trobats	No trobats	Gratuïta	No

Taula 6. Escales desenvolupades per a mesurar símptomes emocionals (adaptació de Faraone et al. 2018). (continuació)

Escales	Persona que reporta	Nens, adults o tots dos	Assajos clínics	Estandarditzada	Disponibilitat	Versió castellà
Strengths and Difficulties Questionnaire - Dysregulation Profile (SDQ-DP) (Holtmann, Becker, Banaschewski, Rothenberger, & Roessner, 2011)	Pares	Nens	Si	Si	Gratuïta	Si
Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (Marchant et al., 2013)	Clínic	Adults	Si	Si	Gratuïta	No
Distress Tolerance Scale (Simons & Gaher, 2005)	Adult auto reportat	Adults	No trobats	No trobats	Gratuïta	No
Frustration Discomfort Scale (Harrington, 2005)	Adult auto reportat	Adults	No trobats	No trobats	Gratuïta	No
Current Behavior Scale (CBS) Barkley 1997b)	Adult auto reportat	Adults	Si	Si	Pagament	No
Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS) (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999)	Adult auto reportat	Adults	Si	Si	Pagament	Si

2.3 Prevalença de la Labilitat Emocional en el TDAH

2.3.1 Població general

La LE és relativament comú en la població general (Childress & Sallee, 2015). En una enquesta nacional sobre salut mental al Regne Unit l'any 2007 van incloure per primera vegada algunes preguntes sobre LE. Als pares de nens de 8 a 19 anys i als adolescents d'entre 11 i 19 anys se'ls preguntava si tenien ràpids o marcats canvis d'humor. Les possibles respostes inclouen: "No", "una mica" o "molt". De 5.326 nens i adolescents d'entre 8-19 anys, "una mica" va ser reportat per aproximadament un 20% dels subjectes i "molt" per un 6,1% (Stringaris & Goodman, 2009). En un altre estudi de 1.420 nens i adolescents d'entre

9-19 anys, la prevalença de LE va ser de 3,3 %. D'aquests, un 67,7% tenien un trastorn de l'eix I del DSM-IV, on el TDAH va ser el diagnòstic més freqüent (26.9%) seguit del TC (25.9%) i del TND (24.5%) (Brotman et al., 2006).

2.3.2 Població infantil amb TDAH

La LE és molt més freqüent en nens amb TDAH que en els seus germans sense TDAH. En un estudi comparant xifres de LE en nens amb TDAH i els seus germans sense TDAH es va identificar elevada LE, definida com a presentar una puntuació T major o igual a 65 en els ítems de LE de la versió per a pares de la CRS-R (Conners, 2001), en el 46,9% dels 216 subjectes amb TDAH d'entre 5-12 anys comparat amb el 15,38% dels seus germans sense TDAH (Anastopoulos et al., 2011). Els subjectes amb subtipus combinat de TDAH tenien majors puntuacions en LE que aquells que presentaven un altre subtipus clínic.

En un altre estudi, Sobanski i col·l. van trobar que els símptomes de LE en nens d'edats d'entre 6-18 anys amb TDAH van situar-se 1,5 desviacions estàndard per sobre de la mitja en les versions pels pares i mestres de l'escala CRS-R (Conners, 2001) en comparació amb les mostres normatives (Sobanski et al., 2010).

Altres investigadors han utilitzat el "*Dysregulation Profile*" de l'escala CBCL (CBCL-DP) definit com una puntuació total en les subescales ansiós-deprimit, atenció i agressivitat, major o igual a 180 i menor que 210 per avaluar LE. Els estudis que han utilitzat aquest instrument han trobat també que la LE és comú en subjectes amb TDAH. Utilitzant aquesta definició, en una mostra d'Estats Units, el 44% de 197 nens amb TDAH i un 2% dels 224 controls sense TDAH van complir criteris per DESR (Spencer et al., 2011). En una mostra italiana de 190 subjectes d'edats entre 6-17 anys amb TDAH un 40,4% complien criteris per DESR mentre només un 3,5% dels 168 controls aparellats per sexe i edat acomplien criteris (Donfrancesco, Innocenzi, Marano, & Biederman, 2015).

Tal i com s'ha objectivat, doncs, la LE és comú en nens i pot estar present en més del 40% de nens i adolescents amb TDAH (Biederman, Spencer, Petty, Hyder, O'Connor, Surman, 2012).

2.3.3 Població adulta amb TDAH

Tal i com demostren els resultats de diversos estudis que a continuació exposem, la prevalença de LE en adults amb TDAH és també elevada.

En un assaig clínic creuat en 47 adults comparant MTF OROS amb placebo, més del 78% dels subjectes complia criteris per TDAH mes símptomes emocionals o TDAH més símptomes emocionals i d'oposicionisme utilitzant la WRAADDS i una escala reportada per TND (Reimherr et al., 2007). En un altre assaig, en que també es va utilitzar la WRAADDS, un 32% dels 536 subjectes diagnosticats amb TDAH van complir criteris per LE. Aquests subjectes presentaven major disfuncionalitat en l'escala d'ajust social de l'escala *Sheehan Disability Scale* (SDS) (Sheehan, Harnett-Sheehan, & Raj, 1996) i el diagnòstic més probable era el subtipus combinat de TDAH (Reimherr, Marchant, et al., 2005).

Un altre treball, on la mesura de LE emprada fou la CBS (Barkley, 1997b), va incloure 206 adults amb TDAH i 123 controls (Surman et al., 2013). La LE en aquest estudi va ser denominada DESR, i la extrema DESR va ser definida per una puntuació total que superés el percentil 95 de DESR dels controls. Varen trobar DESR en un 54,9% dels subjectes amb TDAH i en un 3,3% dels controls. En aquest estudi els subjectes adults amb TDAH i DESR van reportar pitjor qualitat de vida, menor probabilitat d'estar casats, i major risc d'accidents de trànsit i de ser arrestats que aquells sense LE (Surman et al., 2013).

Barkley també va reportar la prevalença d'aquests trets en adults amb TDAH que acudien a una clínica específica de TDAH (Barkley & Fischer, 2010). Va trobar que més d'un 60% dels adults amb TDAH presentaven impaciència, facilitat per a enfadar-se i frustrar-se així com sobreactivitat emocional, respecte al 15% dels subjectes control.

Barkley i col·l. van trobar associació significativa entre LE i determinats indicadors de baix rendiment acadèmic com no haver-se graduat a la universitat, haver repetit curs, o haver rebut classes d'educació especial (Barkley & Murphy 2010b). Per altra banda la LE també es va associar específicament a més multes de velocitat, accidents de trànsit, detencions i engarjolaments.

2.4 Síntomes emocionals del TDAH o comorbiditat?

Donat que el TDAH en adults s'associa freqüentment a d'altres trastorns psiquiàtrics comòrbids que també s'associen a la vegada amb LE, no queda clar si els símptomes de LE en els subjectes amb TDAH son manifestacions de comorbiditats psiquiàtriques o del TDAH en sí. Estudis recents han abordat aquesta qüestió obtenint resultats similars (Surman et al., 2013; Vidal et al., 2014). Vidal i col·l. van trobar que els adults amb TDAH presentaven alts nivells de LE quan es comparava amb subjectes control clínics i subjectes de la comunitat. El subtipus combinat de TDAH va ser el de més alta LE. A part, els seus resultats reportaven que la LE és independent de la presència d'altres trastorns psiquiàtrics diferents del TDAH doncs es van observar altes puntuacions de LE en pacients amb TDAH amb i sense comorbiditat. Skirrow i col·l. també va demostrar que la LE en una mostra d'adults amb TDAH no podia ser explicada per trastorns comòrbids (Skirrow & Asherson, 2013). En la mateixa línia, Reimherr i col·l. van observar símptomes de DE en la seva mostra en absència d'ansietat o símptomes depressius. Per altra banda, si que varen trobar que la presència de comorbiditat estava associada a major intensitat de la DE (Reimherr, Marchant, et al., 2005).

Paral·lelament s'ha postulat que la LE podria tenir cert valor discriminatiu en el diagnòstic del TDAH de l'adult i ha estat demostrat que és un factor important que influeix en el pronòstic del pacient a nivell funcional (Vidal et al., 2014). Utilitzant la subescala de LE de la CAARS (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999), Vidal i col·l. van demostrar que aquesta tenia una sensibilitat del 87% i una especificitat del 46% i que per tant permetia discriminar entre pacients amb TDAH d'aquells amb altres trastorns psiquiàtrics (Vidal et al., 2014).

2.4.1 Síntomes que discriminen entre LE en el TDAH i altres trastorns psiquiàtrics

La LE no és exclusiva del TDAH. Hi ha però algunes característiques clíniques d'aquesta disregulació que sí ens poden ajudar a diferenciar entre la disregulació pròpia del TDAH o bé la presència d'un altre trastorn. Altres símptomes que cal tenir en compte per a realitzar un correcte diagnòstic diferencial són: emocions positives inapropiades, ràbia persistent durant el dia, conducta desafiant/victimisme i agressivitat.

En quant a la irritabilitat, aquesta pot ser criteri per un episodi maníac quan es presenta com a un període diferenciat d'irritabilitat anormal i persistent que dura una setmana, és present la major part del dia, quasi cada dia i concorre amb una activitat anormal i persistent i elevada energia dirigida a un objectiu. La irritabilitat vista en el trastorn bipolar representa un episodi limitat en el temps i un ruptura en l'estat d'ànim habitual del subjecte. En el cas d'un episodi depressiu, caldria que la irritabilitat fos la major part del dia, quasi cada dia per un període de dues setmanes i es donés acompanyada d'altra clínica suggestiva d'un episodi depressiu. Quan aquests episodis ocorren en pacients amb TDAH, són símptomes d'un trastorn de l'ànim, no del TDAH. En contrast als "diferents períodes" que caracteritzen els trastorns d'ànim, els relatius breus episodis de LE que atribuïm al TDAH no són diagnòstics d'aquests altres trastorns tot i que hi hagi irritabilitat (American Psychiatric Association, 2013).

La categoria del DSM-5 de Trastorn de Disregulació Disruptiva de l'Estat d'Ànim (TDDEA) descriu a aquells que tenen freqüents brots d'irritabilitat i humor persistentment enfadat o irritable, la major part dels dies i la major part del temps (American Psychiatric Association, 2013). Tot i que alguns joves amb TDAH també poden tenir TDDEA, la persistent irritabilitat amb episodis de ràbia del TDDEA es diferencia dels flaixos d'elevada intensitat emocional seguits d'un retorn a un basal eutímic que experimenten molts dels subjectes amb TDAH (Blader et al., 2016). El diagnòstic de TDDEA requereix 4 criteris d'estat d'ànim: 1) episodis de còlera greus i recurrents que es manifesten

verbalment i/o amb el comportament, la intensitat i durada dels quals son desproporcionats a la situació o provocació 2) aquests episodis de còlera no es correlacionen amb el grau de desenvolupament 3) aquests episodis es produeixen una mitja de 3-4 cops per setmana 4) l'estat d'ànim entre els episodi de còlera es persistentment irritable o irascible la major part del dia, quasi tots els dies i es observable per part d'altres persones. Tot i que alguns d'aquests criteris podrien confondre's amb la disregulació associada al TDAH, el criteri 4 de requeriment d'ànim persistentment enfadat o irritable o irascible la major part del dia clarament desmarca el TDAH del TDDEA. Probablement hi ha diferents processos involucrats quan un estímul provoca ràpidament una alteració de l'estat emocional del subjecte (com en el cas de la LE) respecte quan intensifica un humor negatiu ja existent (com en el TDDEA).

En el DSM 5, la irritabilitat es també diagnòstica per TND i està associada a problemes de conducta, ansietat, TEA, trastorn de personalitat i trastorn explosiu intermitent (Childress & Sallee, 2015). Cal destacar finalment que en el TDAH aquesta irritabilitat ha d'estar associada a clínica d'inatenció i/o hiperactivitat i que l'inici de símptomes ha de ser en edats primerenques. La taula 7 descriu els trets clínics que discriminen entre LE en el TDAH i aquests potencials trastorns comòrbids.

Taula 7. Síntomes que discriminen entre LE en TDAH i altres trastorns psiquiàtrics (adaptació de Childress and Sallee 2015).

Trastorn	Irritabilitat	Emocions positives inapropiades	Ràbia persistent la major part del dia	Comportament desafiant o victimisme	Agressivitat impulsiva
TDAH	Episòdica	Si	No	No	No
Trastorn bipolar	Episòdica	Si	No	No	No
Trastorn límit de la personalitat	Crònica	No	No	No	No
TDDEA	Crònica	No	Si	No	Si
TND	Crònica	No	No	Si	Si
Trastorn explosiu intermitent	Crònica	No	Si	No	No
Trastorn ansietat generalitzada	Episòdica	No	No	No	No
Trastorn depressiu	Crònica	No	No	No	No

2.5 Implicacions clíniques de la Labilitat Emocional en els subjectes amb TDAH

Tot i el substancial debat sobre la naturalesa dels símptomes emocionals en el TDAH i sobre si haurien de ser algun dia incorporats als criteris diagnòstics, hi ha poc dubte sobre la seva importància i la seva implicació clínica. Diversos són els estudis que han demostrat que aquests símptomes tenen un impacte seriós sobre el trastorn. En un estudi de 358 nens d'entre 5-12 anys amb TDAH, els símptomes emocionals correlacionaven amb disfunció social, dificultats en el dia a dia, capacitats adaptatives i estaven associats amb major utilització dels serveis de tractament (Anastopoulos et al., 2011). Així mateix, la presència d'aquests símptomes emocionals s'associa a menys dies

d'escolarització, menor probabilitat de finalitzar estudis secundaris o superiors, i major proporció de suspensos o expulsions de l'escola (Surman et al., 2013).

El grup de Bunford i col·l. van reportar que la LE estava associada amb dificultats en comportaments prosocials entre els joves amb TDAH, indicant que tres aspectes de la LE (inflexibilitat/lent retorn a la basal, baix llindar per a l'excitabilitat emocional/impaciència i descontrol conductual en resposta a emocions fortes) estaven relacionats amb dificultats prosocials referides per pares i pels mateixos individus, més enllà del TDAH. Consistent amb les dificultats en relacions amb iguals i conducta prosocial, la conflictiva familiar és un altre exemple de la contribució del TDAH i la LE en les dificultats socials (Bunford et al., 2015).

Hi ha evidència d'associació entre TDAH o LE i consum d'alcohol i altres substàncies (Barkley, Fischer, Smallish, & Fletcher, 2006; Finn, Sharkansky, Brandt, & Turcotte, 2000; Martin, Lynch, Pollock, & Clark, 2000; Molina et al., 2007). Pertant tot i que no hi ha evidència, és raonable el fet de sospitar que la combinació de TDAH i LE interacciona de manera que pot incrementar el risc més enllà del conferit individualment per cadascun dels diagnòstics.

A més, les característiques del TDAH i de la LE indiquen una major probabilitat de conductes sexuals de risc que podrien ser especialment pronunciades en els individus amb ambdós. Les conductes sexuals responsables requereixen regulació emocional, que es manifesta amb paciència, retard de la gratificació i saber esperar/valorar quan ens trobem amb una oportunitat sexual (Bunford et al., 2015).

Per altra banda, entre la població adulta, els subjectes amb TDAH i LE tenen pitjor qualitat de vida i pitjor adaptació social en comparació amb individus amb TDAH sense simptomatologia emocional (Surman et al., 2013). Entre els subjectes adults amb TDAH, la LE, s'associa amb atur, pitjor rendiment laboral, majors dificultats relacionals amb companys i més probabilitats de ser acomiadat o deixar la feina per avorriment. Els individus amb TDAH i LE son més propensos a tenir retirades de

carnet de conduir, multes de trànsit i problemes econòmics que aquells subjectes amb TDAH sense LE (Surman et al., 2013).

En un estudi de Skirrow i col·l. amb adults amb TDAH, els participants van referir dèficits funcionals relacionats amb LE, principalment en les àrees de la vida que requereixen una interacció social exitosa (domicili, funcionament social i educació), més enllà de la influència dels símptomes nuclears de TDAH (Skirrow & Asherson, 2013). Això suggereix que la LE pot ajudar a explicar una varietat de problemes no fàcilment atribuïbles als símptomes nuclears d'inatenció i hiperactivitat/impulsivitat, i que per tant no hauria de ser considerada redundant. Aquests resultats es troben en línia amb el treball de Barkley i Fischer, en el que varen estudiar els efectes de la LE en 135 nens amb TDAH seguits fins l'edat adulta (Barkley & Fischer, 2010). Després de controlar per la influència dels símptomes d'hiperactivitat/impulsivitat i inatenció, l'estudi va mostrar que la impulsivitat emocional contribuïa de manera independent a majors taxes d'engarjolament, pitjors resultats acadèmics, més accidents de trànsit, i més dificultats en relacions socials i maritals. Es més, la LE tenia un major efecte en el nivell global de disfuncionalitat dels pacients que els símptomes d'hiperactivitat/inatenció (Barkley & Fischer, 2010).

Finalment, en un estudi prospectiu de Biederman i col·l., el perfil de DESR a l'adolescència estava associat a majors taxes de persistència del TDAH, major comorbiditat psiquiàtrica, pitjors puntuacions tant en el domini social del CBCL (Achenbach, 1991) com en la *Global Assessment Functioning* (GAF) (American Psychiatric Association, 2002) una escala que permet avaluar funcionalitat dels subjectes. En concret, el 57% dels subjectes amb DESR a l'inici de l'estudi, també presentaven DESR en el moment de la reavaluació (passats 4 anys), suggerint que el DESR és un tret força persistent. També és significativa la troballa que la DESR va ser predictiva d'un curs persistent de TDAH; el 50% dels nois amb TDAH persistent tenien DESR, vers el 0% en els subjectes no persistents (Biederman, Spencer, Petty, Hyder, O'Connor, Surman, 2012). Un altre estudi recolza també aquesta visió, mostrant major LE en adults amb

TDAH persistent que no pas en aquells amb TDAH en remissió (Barkley et al., 2006). A més, els individus amb TDAH i LE tenen més probabilitats de presentar símptomes més severos i complexos (Reimherr et al., 2010). En conjunt, aquests resultats recolzen la necessitat d'un major nombre d'estudis longitudinals per clarificar el rol de la LE en la persistència dels símptomes del TDAH en l'edat adulta.

2.6 Etiopatogenia de la Labilitat Emocional en el TDAH

2.6.1 Fisiopatologia

El TDAH és considerat un trastorn de les FE. Les FE inclouen tasques cognitives com la planificació, memòria de treball, resolució de problemes, raonament verbal, inhibició, flexibilitat mental i inici i monitorització d'accions (Chan, Shum, Touloupoulou, & Chen, 2008). Els dèficits en FE estan relacionats amb anomalies en el còrtex prefrontal (CPF) el qual regula atenció, conducta i emocions a través de connexions amb altres regions cerebrals (Arnsten & Rubia, 2012). Dades d'estudis de neuroimatge indiquen que subjectes amb TDAH tenen alteracions en xarxes i regions fronto-estriatals, fronto-parieto-temporals, fronto-cerebel·lars i fronto-límbiques (Cortese et al., 2012).

Dues hipòtesis han estat desenvolupades per a explicar els orígens neurobiològics de la LE en el TDAH:

1. En la primera, descrita per Barkley i col·l. la LE en el TDAH ocorre degut als dèficits en FE. Ell descriu dos dominis de FE que inclouen inhibició i metacognició (Barkley, 2010b). Problemes amb la inhibició inclourien manca de control sobre activitats motores, verbals, cognitives i emocionals. Per tant els símptomes d'hiperactivitat i impulsivitat del TDAH son vistos com un conjunt de dèficits deguts a dificultats amb la inhibició. Els símptomes d'inatenció son resultat de dèficits en metacognició. Metacognició inclou memòria de treball, planificació, resolució de problemes i regulació emocional. Dèficits en els dominis inhibitoris i metacognitius, interfereixen amb les respostes de

les FE necessàries per a regular els estats emocionals i per tant els subjectes amb TDAH tenen dificultats en l'habilitat de regular respostes provocades per estímuls emocionals (Barkley, 1997a). Aquests individus tenen dificultats en inhibir reaccions emocionals fortes i en calmar-se (Barkley & Murphy, 2010b). Posner i col·l. van anomenar aquesta teoria com a *dyscontrol hypothesis*, que en el present treball s'ha traduït com a hipòtesi de disfunció executiva (Posner, Kass, & Hulvershorn, 2014).

2. Una segona teoria proposa que la LE és secundària a disfuncions en el processament emocional i no en deficiències en FE. Posner i col·l. van definir aquesta com la *affective hypothesis* (Posner et al., 2014), que hem traduït com a hipòtesi afectiva. Aquesta hipòtesi alternativa afirma que la LE reflecteix dèficits en els processos neuronals relacionats directament amb la regulació emocional, de manera separada a aquells que condueixen als símptomes de TDAH (Posner et al., 2014). Fins a data d'avui, l'evidència acumulada recolza aquesta hipòtesi afectiva (Banaschewski et al., 2012; Hulvershorn et al., 2014; Surman, Biederman, & Spencer, 2015). Primer, una investigació de dèficits en rendiment cognitiu en TDAH en població infantil (incloent inhibició, memòria de treball, respostes impulsives, temps de reacció variables i lents) va trobar que aquests estaven associats amb símptomes TDAH independentment de la LE (Banaschewski et al., 2012). Posteriorment un estudi de ressonància magnètica funcional en estat de repòs en nens amb TDAH, va trobar que la LE, independentment del TDAH, estava associada amb connectivitat intrínseca funcional positiva augmentada entre l'amígdala bilateral i regions medials prefrontals, i reduïda connectivitat intrínseca funcional entre l'amígdala i la ínsula bilateral/girus superior temporal (Hulvershorn et al., 2014). En quant a població adulta, Surman i col·l. tampoc van poder provar la hipòtesi que els dèficits neuropsicològics estaven lligats a DESR en població adulta amb TDAH (Surman et al., 2015). Tot i així, aquesta és l'única avaluació realitzada en aquest tema en adults amb TDAH. Aquestes troballes

suggereixen que LE està relacionada amb alteracions en xarxes de control emocional, que no estan directament relacionades amb el TDAH. En la mateixa línia, una recent mega-anàlisi transversal de diferències volumètriques del cervell subcortical en subjectes amb TDAH (nens i adults) i controls va mostrar una major mida d'efecte en el volum de l'amígdala, lligant aquesta regió als problemes de regulació emocional trobats en població amb TDAH (Hoogman et al., 2017).

Tot i que fins a data d'avui els resultats acumulats assenyalen cap a la hipòtesi afectiva, cal major evidència per aclarir i descartar definitivament si cal, la hipòtesi de les disfuncions neuropsicològiques subjacents a la relació entre EL i TDAH.

2.6.2 Factors genètics

El TDAH ha estat el focus de considerable investigació genètica, tot i així, fins al moment hi ha poc treball focalitzat en els fonaments genètics de la LE o en la base genètica de la relació entre ells. Totes dues condicions tenen una complexa arquitectura genètica, amb una heretabilitat estimada del 74% (Faraone & Larsson, 2019) i del 25% (Coccaro, Ong, Seroczynski, & Bergeman, 2012) per a TDAH i LE, respectivament, però el rol dels gens específics resta encara poc clar. Tot i que cadascuna de les variants associades sembla contribuir a una proporció relativament petita de la variança en tots dos trets, es va estimar que els SNP representen el 10-28% de la heretabilitat del TDAH (Demontis et al., 2019) i el 8% de la heretabilitat de la LE (Ward et al., 2017).

Tal com s'ha comentat anteriorment, la recerca genètica en el TDAH s'ha focalitzat principalment en variants comunes a través de gens candidat o GWAS (Hinney et al., 2011; Lesch et al., 2008; Mick et al., 2011; Neale et al., 2008; Neale, Medland, Ripke, Anney et al., 2010; Neale, Medland, Ripke, Asherson et al., 2010; Sánchez-Mora et al., 2015; Stergiakouli et al., 2012; Yang et al., 2013; Zayats et al., 2015) destacant la recent metaanàlisi d'estudis d'associació genòmica en la que s'han reportat marcadors significatius a escala genòmica en

12 loci independents que inclouen gens involucrats en processos del neurodesenvolupament i regions genòmiques conservades evolutivament (Demontis et al., 2019).

Els limitats estudis existents en LE han focalitzat primer en gens candidats ja associats a un rang de condicions psiquiàtriques relacionades amb l'estrès, com el receptor d'oxitocina (*OXTR*) (Bradley et al., 2011; Kim et al., 2011), el transportador de serotonina (*5-HTT*) (Canli & Lesch, 2007; Hariri & Holmes, 2006), la *COMT* (Drabant et al., 2006) o la *MAOA* (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008; Williams et al., 2009). Segons el nostre coneixement, s'han dut a terme dos estudis GWAS en LE. El primer va identificar una associació significativa a escala genòmica entre una variant comú en el gen del receptor d'interleukina 2A, *IL2RA*, i la LE en homes, i enriquiment per a gens involucrats en diferents trastorns psiquiàtrics i la via de senyalització del calci (Powers et al., 2016). A part, Ward i col·l. van conduir un GWAS en IE en 53.525 casos i 60.443 controls del UK Biobank que va revelar 4 regions significatives a escala genòmica i correlació genètica entre la IE i diferents trastorns psiquiàtrics incloent trastorn depressiu major, esquizofrènia o trastorn d'ansietat (Ward et al., 2017).

Les investigacions genètiques ofereixen un enfoc addicional per a aclarir el paper de la LE en el TDAH. Fins al moment però, pocs estudis han focalitzat en el substrat genètic de la LE en aquest trastorn. Alguns dels resultats més destacats s'exposen a continuació. Surman i col·l. van dur a terme una anàlisi de risc familiar per a clarificar la relació familiar entre TDAH i LE en adults (Surman et al., 2011). En aquest estudi van concloure que els germans dels subjectes amb TDAH tenien un risc elevat de patir TDAH independentment de la presència o absència de LE en el germà afecte de TDAH. En canvi el risc de LE estava elevat en germans de subjectes amb TDAH i LE però no en germans de subjectes amb TDAH sense LE. Per tant, varen concloure que TDAH i LE cosegreguen en germans, indicant que el TDAH amb LE podria ser un subtipus familiar de TDAH. En canvi, les troballes d'un altre estudi familiar (Sobanski et al., 2010) indiquen que tot i que hi hagi un risc

familiar per a LE, no hi ha evidència de cosegregació de LE amb TDAH. Merwood i col·l. (2014) van examinar fins a quin punt les influències etiològiques comunes expliquen l'associació entre els símptomes de TDAH i LE en una mostra comunitària de bessons. Els resultats d'aquest estudi van indicar que la co-existència fenotípica entre símptomes de TDAH i LE era primàriament deguda a influències genètiques comunes. Es més, aquests autors van concloure que els símptomes de TDAH i LE corresponen a un factor heretable latent comú. Tot i així, Merwood i col·l. també varen identificar influències ambientals no compartides i genètiques no additives úniques per als símptomes de TDAH i LE, indicant que la superposició etiològica entre tots dos no és absoluta (Merwood et al., 2014). Tot i aquestes troballes, els resultats a través dels estudis no són, encara, consistents ni concloents. Algunes raons per a aquestes troballes inconsistents poden estar relacionades amb la metodologia emprada en relació a diferències en edat dels participants, característiques del reclutament o mesures utilitzades per a avaluar LE.

La naturalesa de la relació entre LE i TDAH, és encara doncs, poc clara. Com hem vist en aquests estudis anteriors, existeixen evidències en estudis familiars i de bessons que recolzen una superposició genètica significativa entre LE i símptomes de TDAH, així com un major risc de LE entre familiars de subjectes amb TDAH (Merwood et al., 2014; Shaw et al., 2014; Surman et al., 2011) . Aquests resultats estan en línia amb l'associació entre puntuacions de risc poligènic (PRS) de TDAH i irritabilitat en edats primerenques trobades en una cohort poblacional i en una mostra clínica de TDAH (Riglin et al., 2017). En aquest estudi van investigar el substrat genètic de la irritabilitat utilitzant una aproximació de genètica molecular, testant la hipòtesi de que la irritabilitat primerenca (en infància o adolescència) està associada amb el risc genètic de TDAH, mitjançant PRS. Els resultats suggereixen que la irritabilitat primerenca comparteix factors genètics de risc subjacents amb el TDAH en la població general i que és un marcador de major càrrega genètica en individus amb diagnòstic de TDAH.

2.7 Tractament de la Labilitat Emocional en el TDAH

2.7.1 Població infantil

Estimulants

1. Metilfenidat

Diferents estudis amb subjectes amb TDAH i LE han demostrat que les preparacions de MTF d'alliberació retardada milloren significativament les mesures de LE (Faraone et al., 2018) (veure taula 8). Peyre i col·l. (2015) van destacar que en la seva mostra el CBCL-DP no estava associat a pitjor resposta dels símptomes TDAH al MTF o que aquest n'incrementés els efectes adversos (Peyre, Speranza, Cortese, Wohl, & Purper-Ouakil, 2015). Un altre estudi clínic dels efectes del MTF en LE en nens d'entre 7 i 13 anys amb TDAH i TND o TC va mostrar que el tractament amb MTF durant un any va ser efectiu en millorar símptomes de LE de manera significativa, de manera independent tant dels efectes positius d'un programa de maneig de conducta amb els pares com del grau de milloria dels símptomes nuclears de TDAH (Kutlu, Akyol Ardic, & Ercan, 2017). Aquesta darrera troballa és consistent amb la interpretació de que els símptomes emocionals del TDAH no són solament atribuïbles als altres símptomes nuclears del trastorn.

Utilitzant dades de dos assajos clínics en els que nens amb TDAH i conducta agressiva severa van rebre tractament amb monoteràpia amb estimulants prèviament a la aleatorització a medicacions adjuvants si la agressivitat no remetia, Blader i col·l. (2016) van reportar que el tractament estimulant per si sol va portar a la remissió de la conducta agressiva en quasi dos terços dels pacients. La probabilitat de remissió no va ser disminuïda per la presència de símptomes d'irritabilitat, i aquests símptomes van també millorar significativament (Blader et al., 2016). Un altre treball mostra que la monoteràpia amb estimulants condueix a altes taxes de remissió de la irritabilitat entre els nens amb TDAH. Aquesta troballa és consistent amb la possibilitat que la millora del control de l'impuls intervé en la millora de la regulació emocional (Blader et al., 2013).

2. Amfetamines

Hi ha hagut menys estudis amb formulacions d'amfetamina (Taula 8). Una anàlisi *post hoc* d'un estudi obert de 7 setmanes amb optimització de dosi de LDX en 316 nens d'entre 6 i 12 anys amb TDAH va trobar que un 53% dels subjectes complia criteris per "dificultats en el control emocional" a l'inici, però només un 20,7% complien criteris després del tractament amb LDX (Katic et al., 2013).

Estudis addicionals van trobar que nens tractats o bé amb MTF d'alliberació retardada o bé amb LDX demostraven reduccions significatives en dificultats funcionals en general, incloent millores en activitats familiars i socials, suggerint millor auto regulació emocional (Banaschewski et al., 2013). Una altra anàlisi *post hoc* d'un estudi doble cec controlat amb placebo dels efectes de la LDX en LE en nens amb TDAH va mostrar millores significatives en LE en nens que tenien les puntuacions més altes en aquests símptomes a l'inici del tractament. Tot i així, en aquest grup estratificat de nens amb TDAH i LE severa, hi havia un alt percentatge de pacients que van experimentar irritabilitat com a efecte advers del tractament (Childress et al., 2014). De manera interessant però, en l'estudi de tractament multimodal de nens amb TDAH, la irritabilitat associada al TDAH va millorar amb el tractament (Fernández de la Cruz et al., 2015).

Taula 8. Disseny, mida de la mostra i principals resultats en els estudis de fàrmacs estimulants pel TDAH amb LE en població infanto-juvenil (adaptació de Faraone et al. 2018).

Referència	Disseny	Mida mostra	Resultats
Masi et al. (2016)	Aleatoritzat	144	Tractament farmacològic va millorar de manera significativa agressivitat i LE però no els trets d'insensibilitat emocional.
Peyre et al. (2015)	Qüestionari	173	El CBCL-DP no estava associat ni a pitjor resposta del MTF ni a més efectes secundaris.

Taula 8. Disseny, mida de la mostra i principals resultats en els estudis de fàrmacs estimulants pel TDAH amb LE en població infanto-juvenil (adaptació de Faraone et al. 2018). *(continuació)*

Referència	Disseny	Mida mostra	Resultats
Kutlu et al. (2017)	Estudi Obert	118	La LE és altament prevalent en trastorns de conducta que son comòrbids al TDAH, i el MTF és efectiu per a la LE independentment d'altres factors clínics (síntomes nuclears de TDAH i entrenament a pares).
Blader et al. (2016)	Estudi Obert	156	La irritabilitat a l'inici del tractament amb estimulants no va interferir en la milloria de la conducta agressiva en nens amb TDAH i agressivitat. És més, es van evidenciar també millories en la irritabilitat.
Katic et al. (2013)	Estudi Obert	318	La proporció de nens amb dificultats en funcions executives de control de resposta emocional va disminuir amb el tractament amb LDX.
Banaschewski et al. (2013)	Aleatoritzat	317	Els beneficis del tractament amb LDX en nens i adolescents amb TDAH s'estén més enllà de la milloria en símptomes nuclears i impacta positivament en la qualitat de vida i el funcionament diari.
Childress et al. (2014)	Estudi obert	211	Els símptomes del TDAH i de LE van millorar amb LDX, independentment dels símptomes inicials de LE.
Fernández de la Cruz et al. (2015)	Aleatoritzat	579	La irritabilitat associada al TDAH va millorar després de tractament amb MTF.

No estimulants

Una metaanàlisi de tots els estudis de TDAH pediàtrics amb ATX (N: ATX = 2.449; placebo = 1.479) va trobar petits efectes positius en els símptomes emocionals (Schwartz & Correll, 2014). En l'anàlisi per subgrups, també es varen evidenciar petites millores en símptomes TND, tot i que aquesta troballa ha estat inconsistent entre els estudis amb ATX (Biederman, Wigal, Spencer, McGough, & Mays, 2006).

Connor i col·l. van revisar la literatura dels efectes de la guanfacina d'alliberació retardada en nens i adolescents, conclouent que aquesta medicació era prometedora per als problemes de LE associats al TDAH (Connor, Arnsten, Pearson, & Greco, 2014). Segons el nostre coneixement, fins a dia d'avui, els estudis doble cec controlats amb placebo de formulacions d'agonistes alfa dos adrenèrgics d'alliberació immediata o retardada per tractar TDAH en nens i adults no han examinat específicament els efectes en LE.

Població adulta

Una revisió sistemàtica/metaanàlisi feta per Moukhtarian i col·l. (2017), va incloure 9 assajos clínics aleatoritzats doble cec i va trobar que, en conjunt, estimulants i ATX tenien un mida d'efecte moderat (Diferència de Mitges Estandarditzada (DME) = -0,41 Interval de Confiança (IC) 95% = -0,57 a -0,25) en quant a millora de la LE (Moukhtarian, Cooper, Vassos, Moran, & Asherson, 2017). Lenzi i col·l. poc després en la seva revisió sistemàtica/metaanàlisi varen ampliar el treball fet per Moukhtarian i col·l. incloent més del doble d'estudis aleatoritzats controlats (RCT, de l'anglès *Randomized Controlled Trials*), dades no publicades recopilades per autors o industries farmacèutiques, i presentaren mides d'efecte de manera separada per cada medicació pel TDAH (Lenzi, Cortese, Harris, & Masi, 2018). Es van focalitzar en RCT de qualsevol medicació pel TDAH en adults que incloïen la LE com a una de les mesures. En concret els estudis inclosos eren, 13 assajos per la metaanàlisi dels efectes del MTF (Biederman et al., 2011; Goodman et al., 2017; Jain et al., 2007; Marchant, Reimherr, Robison, Olsen, &

Kondo, 2011; Medori et al., 2008; Philipsen et al., 2015; Reimherr et al., 2007; Retz, Rösler, et al., 2012; Rösler et al., 2010; Tenenbaum, Paull, Sparrow, Dodd, & Green, 2002; Wender, Reimherr, Wood, & Ward, 1985; Wender et al., 2011; Wigal, Childress, Donnelly, & Reiz, 2016), 4 dels quals (Jain et al., 2007; Marchant et al., 2011; Reimherr et al., 2007; Wender et al., 2011) eren assajos creuats sense període de rentat entre fases, 5 estudis amb ATX (Adler et al., 2014a; Adler et al., 2014b; Brown et al., 2011; Goto et al., 2017; Robison et al., 2008) cap dels quals era un assaig creuat i es van incloure també 3 estudis amb LDX (Adler et al., 2013; DuPaul et al., 2012; Waxmonsky et al., 2014) (Taula 9). Finalment es van trobar un assaig amb bupropió (Reimherr, Hedges, Strong, Marchant, & Williams, 2005) i un altre amb duloxetina (Bilodeau et al., 2014) però no van ser inclosos a la metaanàlisi. La durada dels estudis va ser generalment 12 setmanes o menys, amb només un estudi amb una durada de 24 setmanes. Cal destacar que segons l'estudi es varen utilitzar unes escales o altres com a mesura de la LE dels estudis inclosos. Aquestes mesures van ser: BRIEF (García Fernández, González-Pienda, Rodríguez Pérez, Álvarez García, & Álvarez Pérez, 2014), CAARS (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999), WRAADS (Marchant et al., 2013) i la BADDs (Brown, 1996). Tal i com s'ha comentat amb anterioritat, els constructes relacionats amb la LE definits per aquests instruments, tot i que utilitzats com a sinònims, no son del tot superposats.

Taula 9. Característiques dels estudis inclosos a la metaanàlisi de Lenzi i col. (adaptació de Lenzi et al. 2018).

Referència	Tractament	Màxima dosi	N aleatoritzats	Durada	Criteris Diagnòstics	Disseny	Escales per avaluació LE
Adler et al. (2013)	LDX vs PBO	70 mg/dia	LDX 79 PBO 80	10 setm	DSM-IV-TR	Paral·lel	BRIEF-A (auto-reportat): subescala control emocional
Adler et al. (2014a)	ATX vs PBO	100mg/dia	ATX 220 PBO 225	12 setm	DSM-IV-TR	Paral·lel	BRIEF-A (auto-reportat): subescala control emocional
Adler et al. (2014b)	ATX vs PBO	100mg/dia	ATX 266 PBO 258	25 setm	DSM-IV-TR	Paral·lel	BRIEF-A (auto-reportat): subescala control emocional

Taula 9. Característiques dels estudis inclosos a la metaanàlisi de Lenzi i col. (adaptació de Lenzi et al. 2018). (continuació)

Referència	Tractament	Màxima dosi	N aleatoritzats	Durada	Criteris Diagnòstics	Disseny	Escales per avaluació LE
Biederman et al. (2011)	MTF-OROS vs PBO	84,6±31,6 mg/dia	MTF 40 PBO 47	6 setm	DSM-IV	Paral·lel	BRIEF-A (auto-reportat): subescala control emocional
Brown et al. (2011)	ATX vs PBO	100mg/dia	ATX 250 PBO251	6 mesos	DSM-IV-TR	Paral·lel	BADDS (domini emocional)
DuPaul et al. (2012)	LDX vs PBO	70 mg/dia	50	16 setm	DSM-IV-TR	Creuat	CAARS (auto reportat): impulsivitat/labilitat emocional BRIEF-A (auto-reportat):subescala control emocional
Goodman et al. (2017)	MTF OROS vs PBO	72 mg/dia	MTF 178 PBO 179	6 setm	DSM-IV	Paral·lel	BRIEF-A (auto-reportat): subescala control emocional
Goto et al. (2017)	ATX vs PBO	80 mg/dia	ATX 193 PBO 195	10 setm	DSM-IV-TR	Paral·lel	BRIEF-A (auto-reportat)
Jain et al. (2007)	MTF vs PBO	80 mg/dia	39	5 setm	DSM-IV	Creuat	CAARS (auto reportat i observador): impulsivitat/labilitat emocional
Marchant et al. (2011)	MTF vs PBO	30 mg/dia	65	8 setm	DSM-IV-TR	Creuat	WRAADDS (pacient i investigador): disregulació emocional
Medori et al. (2008)	MTF vs PBO	18mg,36mg,o 72mg/ dia	MPH18mg/ dia 101 MPH36mg/ dia 102 MPH72mg/ dia 102 PBO 96	5 setm	DSM-IV	Paral·lel	CAARS (auto reportat i observador): impulsivitat/labilitat emocional
Philipsen et al. (2015)	MTF vs PBO	60 mg/dia	107 GPT + MTF 109 GPT + PBO 110 CM + MTF 107 CM + PBO	12 setm	DSM-IV	Paral·lel	CAARS (observador): impulsivitat/labilitat emocional
Reimherr et al. (2007)	MTF vs PBO	90 mg/dia	47	8 setm	DSM-IV	Creuat	WRAADDS (investigador): disregulació emocional

Taula 9. Característiques dels estudis inclosos a la metaanàlisi de Lenzi i col. (adaptació de Lenzi et al. 2018). (continuació)

Referència	Tractament	Màxima dosi	N aleatoritzats	Durada	Criteris Diagnòstics	Disseny	Escales per avaluació LE
Retz, Rösler et al. (2012)	MTF vs PBO	40, 60, 80 i 120 mg/ dia	MPH 84 PBO 78	8 setm	DSM-IV	Paral·lel	WRAADDS (investigador): disregulació emocional
Robison et al. (2008)	ATX vs PBO	90 mg/dia	ATX 257 PBO 258	10 setm	DSM-IV	Paral·lel	WRAADDS (investigador): disregulació emocional
Rosler et al. (2010)	MTF vs PBO	60 mg/dia	MPH 241 PBO 118	24 setm	DSM-IV	Paral·lel	CAARS(auto reportat): impulsivitat/ labilitat emocional WRAADDS (investigador): disregulació emocional
Tenenbaum et al. (2002)	MTF vs PBO	15 mg/dia	85	12 setm	DSM-IV	Creuat amb període de rentat	BADDS (auto i hetero reportat): escala afectivitat
Waxmonsky et al. (2014)	LDX vs PBO	70 mg/dia	LDX 14 PBO 14	4 setm	DSM-IV	Creuat amb període de rentat	BADDS (auto reportat): escala afectivitat
Wender et al. (2011)	MTF vs PBO	60 mg/dia	116	4-6 setm	DSM-IV	Creuat	WRAADDS (investigador): sobrereactivitat emocional
Wender et al. (1985)	MTF vs PBO	90 mg/dia	37	2 setm	Criteris Utah	Creuat amb període de rentat	Síntomes identificats per investigador
Wigal et al. (2016)	MTF vs PBO	100 mg/dia	59	2 setm	DSM-5	Creuat amb període de rentat	CAARS (auto reportat): impulsivitat/labilitat emocional

PBO: Placebo Setm: Setmana

Les dades disponibles van permetre als autors realitzar tres metanàlisis per separat, una per MTF, una per ATX i una per LDX. Totes tres van demostrar que el component actiu era significativament més eficaç que el placebo en reduir la severitat de la simptomatologia de LE reportada pel pacient o per l'avaluador. Tot i així les mides d'efecte eren de petites a mitjanes, i generalment més baixes que les mides d'efecte dels tres components en reduir símptomes nuclears del TDAH (inatenció, hiperactivitat i impulsivitat) trobades en metaanàlisis prèvies.

La metaanàlisi dels 13 estudis amb MTF va mostrar que el MTF era significativament més eficaç, comparat amb placebo, en reduir la severitat dels símptomes de LE, amb una mida d'efecte de petita a mitjana (DME = 0,34 IC 95% = 0,23-0,45) i moderada heterogeneïtat entre estudis (I2 = 34%) (Fig. 9).

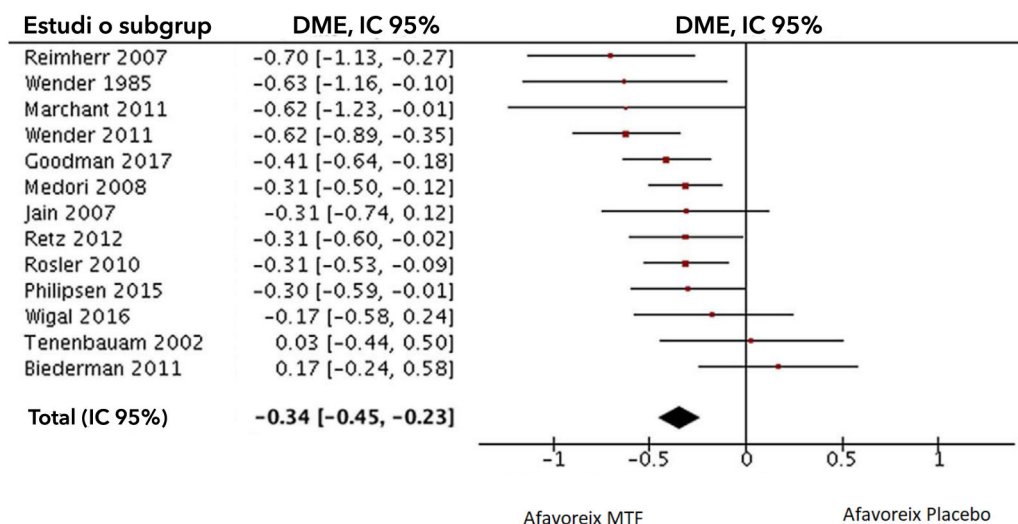


Figura 9. Diagrama de bosc per la metaanàlisi dels assajos de MTF (adaptació de Lenzi et al. 2017).

En l'estudi de sensibilitat eliminant els quatre assajos creuats sense període de neteja entre fases, els resultats no varen modificar-se (DME = 0,30 IC 95% = 0,18-0,42, I2 = 40%) i la metaanàlisi de cinc assajos amb ATX va mostrar una mida d'efecte baixa (DME = 0,24 IC 95% = 0,15-0,34), sense heterogeneïtat (I2 = 0%) (Fig. 10).

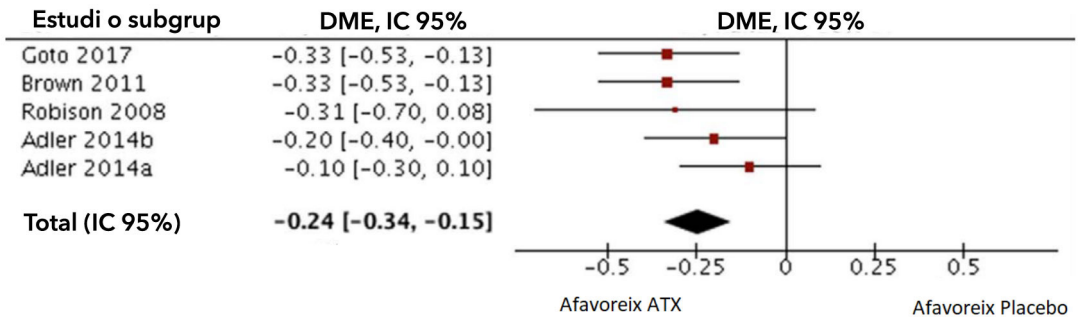


Figura 10. Diagrama de bosc per la metaanàlisi dels assajos d'ATX (adaptació de Lenzi et al. 2017).

Finalment, la metaanàlisi dels tres estudis amb LDX va mostrar una mida d'efecte de petita a mitjana (DME = 0,34 IC 95% = 0,12-0,55), amb moderada heterogeneïtat ($I^2 = 37\%$) (fig. 11) que es va incrementar a mida d'efecte moderada (DME = 0,50 95%CI = 0,21-0,8) retirant l'únic assaig creuat.

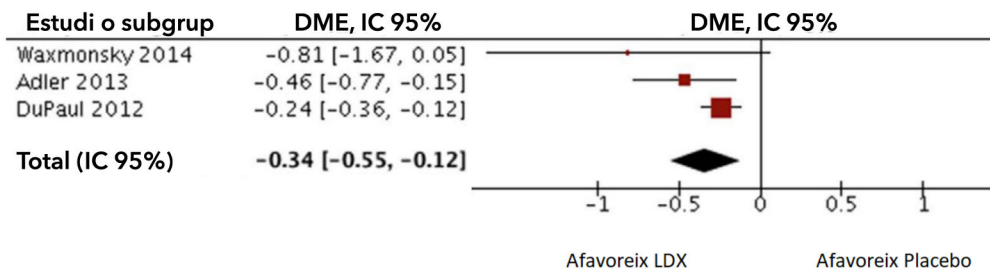


Figura 11. Diagrama de bosc per la metaanàlisi dels assajos d'LDX (adaptació de Lenzi et al. 2017).

La de Lenzi i col·l. és l'única revisió sistemàtica i metaanàlisi d'assajos aleatoritzats controlats doble cec explorant l'eficàcia individual en LE de les medicacions més comuns per a individus adults amb TDAH. Tal i com s'ha exposat les tres metaanàlisis van mostrar que el component actiu va ser més eficaç que el placebo en reduir símptomes de LE. Tot i així, les mides d'efecte eren més baixes que les mides d'efecte trobades en metaanàlisis prèvies de MTF, ATX i LDX en reduir símptomes nuclears del TDAH. Per exemple, pel MTF en la metaanàlisi prèvia feta per Castells

i col·l. es reportava un mida d'efecte mitjà de $\sim 0,60$ en control de simptomatologia nuclear del TDAH (Castells, Ramos-Quiroga, Bosch, Nogueira, & Casas, 2011). Respecte a l'ATX, la mida d'efecte mitjà trobat entre estudis va ser $\sim 0,47$ (De Crescenzo, Cortese, Adamo, & Janiri, 2017). Finalment LDX va ser associada a la major mida d'efecte mitjà ($\sim 1,1$) (De Crescenzo et al., 2017). Els resultats son també inferiors als trobats en una darrera metaanàlisi sobre tractament farmacològic del TDAH feta per Cortese i col·l. En aquesta les mides defecte mitjà sobre símptomes nuclears reportades en adults van ser pel MTF $\sim 0,49$; per l'ATX $\sim 0,45$; i per la LDX $\sim 0,79$ (Cortese et al., 2018).

En resum, Lenzi i col·l. en la seva metaanàlisi varen concloure que mentre els resultats mostraven que els psicoestimulants i l'ATX podien disminuir la LE en adults amb TDAH, la magnitud d'efecte era menor al trobat amb els símptomes nuclears del TDAH. Per altra banda, la mida d'efecte de la LDX era major que pel MTF, el qual, a la vegada era lleugerament més alt que el mida d'efecte per ATX. Tot i així, els autors referien que no volien que es deduís dels seus resultats un rànquing en l'eficàcia dels tres components en termes d'efecte en LE, fet que requeriria de més estudis.

Tot i que aquest estudi no va ser dissenyat per testar específicament hipòtesis fisiopatològiques en LE en adults amb TDAH, els resultats aportaven evidència que és útil quan s'interpreten els models actuals de la LE en el TDAH. La manca de correlació significativa entre la el mida d'efecte d'eficàcia en símptomes nuclears del TDAH i mida d'efecte d'eficàcia en LE recolza una possible dissociació entre mecanismes que implicats en símptomes nuclears de TDAH i aquells subjacents a la LE.

HIPÒTESIS

1. Hipòtesi 1

2. Hipòtesi 2

3. Hipòtesi 3

1. Hipòtesi 1

Donades les evidències següents:

- La LE en el TDAH és freqüent tant a la infantesa com a l'edat adulta.
- La LE està relacionada amb pitjor funcionalitat, major severitat en la pròpia clínica del TDAH i dels trastorns comòrbids.
- La LE podria estar relacionada amb la persistència del TDAH en l'edat adulta.
- Els tractaments farmacològics disponibles actualment pel TDAH semblen millorar també, en part, la clínica de LE.

Es plantegen com a hipòtesis:

- Els subjectes adults amb TDAH que presenten simptomatologia de LE també presenten LE a la infantesa.
- Els símptomes de LE en la infantesa prediuen els mateixos símptomes a l'edat adulta.
- Existeixen factors confusors que participen en el desenvolupament i persistència de la LE.
- Hi ha diferències clíniques i sociodemogràfiques en subjectes adults amb TDAH amb i sense LE.

2. Hipòtesi 2

Donades les evidències següents:

- El TDAH ha estat considerat com un desordre de les FE.
- Individus amb TDAH tenen dèficits en dominis inhibitoris i metacognitius que interfereixen amb les respostes de les FE necessàries per a regular els estats emocionals.

- Una de les teories explicatives de la relació entre TDAH i LE és al disfunció executiva.
- Hi ha evidència en contra, però es considera encara insuficient per a rebutjar la hipòtesi de la disfunció executiva (*dyscontrol hypothesis*).

Es plantegen com a hipòtesis:

- Els adults amb TDAH i elevada simptomatologia de LE mostren majors alteracions neuropsicològiques respecte els pacients amb baixa LE.
- Les alteracions neuropsicològiques en pacients amb TDAH influencien la relació entre TDAH i LE.

3. Hipòtesi 3

Donades les evidències següents:

- Hi ha evidència convergent en estudis familiars i de bessons que recolzen la sobreposició genètica entre LE i símptomes TDAH i major risc de LE en membres de famílies de subjectes amb TDAH.
- S'ha evidenciat associació entre puntuacions de risc poligènic de TDAH i irritabilitat en edats primerenques en una cohort poblacional i en una mostra clínica de TDAH.
- Tant TDAH com LE tenen una arquitectura genètica complexa amb una heretabilitat estimada del 74% i del 25% per a TDAH i LE respectivament.

Es planteja com a hipòtesi:

- Existeix una base genètica implicada de forma específica en la LE en pacients amb TDAH.

OBJECTIUS

1. Objectius 1
2. Objectius 2
3. Objectius 3

OBJECTIUS

1. Objectius 1

- Realitzar un estudi transversal retrospectiu sobre la prevalença de LE en la infància en subjectes adults amb TDAH.
- Realitzar estudis predictius per determinar si la LE a la infància prediu la LE a l'edat adulta en pacients amb TDAH.
- Identificar factors que influencien el desenvolupament i persistència de la LE.
- Comparar les presentacions clíniques i els factors sociodemogràfics en pacients adults amb TDAH amb i sense LE.

2. Objectius 2

- Realitzar un estudi descriptiu en 262 subjectes amb TDAH i elevada LE i 550 subjectes amb TDAH i baixa LE per caracteritzar el perfil neuropsicològic associat a la LE.
- Estudiar fins a quin punt les disfuncions neuropsicològiques poden explicar la relació entre LE i TDAH.

3. Objectius 3

- Examinar el substrat genètic de la LE en el TDAH mitjançant un estudi GWAS per tal per tal d'identificar gens i vies biològiques subjacents a aquest tret dimensional.

RESULTATS

1. Estudi 1. The Impact of Emotional Lability Symptoms During Childhood in Adults With ADHD

1.1 Referència

1.2 Resum

2. Estudi 2. The Relationship Between Neuropsychological Deficits and Emotional Lability in Adults With ADHD

2.1 Referència

2.2 Resum

3. Estudi 3. Genome-wide analysis of emotional lability in adult attention deficit hyperactivity disorder

3.1 Referència

3.2 Resum

1. Estudi 1. The Impact of Emotional Lability Symptoms During Childhood in Adults With ADHD

1.1 Referència:

Gisbert L, Richarte V, Corrales M, Ibáñez P, Bosch R, Casas M, Ramos-Quiroga JA. The Impact of Emotional Lability Symptoms During Childhood in Adults With ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2018 Apr;22(6):581-590. doi: 10.1177/1087054717719534.

1.2 Resum:


Objectiu: Determinar si la LE en els pacients adults amb TDAH pot ser identificada durant la seva infantesa i fins a quin punt aquesta simptomatologia a la infantesa pot predir la LE en l'edat adulta.

Mètode: Es varen avaluar 718 adults amb TDAH. La LE en l'edat adulta va ser avaluada utilitzant la CAARS. D'acord amb la definició de LE de Conners, es varen seleccionar set ítems de la Wender Utah Rating Scale (WURS) per a detectar aquesta simptomatologia a la infantesa.

Resultats: Es va identificar LE en un 31,1% dels participants, i el 29,6% d'aquest subgrup reportaven simptomatologia de LE a la infantesa. La LE a la infantesa va ser el major predictor d'aquesta simptomatologia en l'edat adulta (odds ratio [OR] = 6,18). El subtipus de TDAH, la història familiar de TDAH, les comorbiditats psiquiàtriques i l'abús físic estaven també relacionades amb el desenvolupament/persistència de la LE.

Conclusions: Avaluar per simptomatologia de LE en nens amb TDAH és important, donat que la LE a la infantesa és la major predictora d'aquesta mateixa simptomatologia a l'edat adulta.

The Impact of Emotional Lability Symptoms During Childhood in Adults With ADHD

Journal of Attention Disorders
1–10
© The Author(s) 2017
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1087054717719534
journals.sagepub.com/home/jad


Laura Gisbert^{1,2,3}, Vanesa Richarte^{1,2,3}, Montserrat Corrales^{1,2,3}, Pol Ibáñez¹, Rosa Bosch^{1,3}, Miquel Casas^{1,2,3}, and Josep Antoni Ramos-Quiroga^{1,2,3}

Abstract

Objective: To determine whether emotional lability (EL) in adult ADHD patients can already be identified during their childhood and the extent to which this childhood symptomatology can predict EL in adulthood. **Method:** Seven hundred eighteen adults with ADHD were examined. EL in adulthood was assessed using the Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS). According to Conners' definition of EL, seven items from the Wender Utah Rating Scale (WURS) were used to determine this symptomatology in childhood. **Results:** EL was identified in 31.1% of the participants, and 29.6% of this subgroup reported EL symptoms in childhood. Childhood EL was the strongest predictor of these symptoms in adulthood (odds ratio [OR] = 6.18). ADHD subtype, female sex, family history of ADHD, psychiatric comorbidities, and physical abuse were also related to EL development/persistence. **Conclusion:** Screening for EL symptoms in children with ADHD is important, as they are the strongest predictor of this symptomatology in adulthood. (*J. of Att. Dis.* XXXX; XX(X) XX-XX)

Keywords

ADHD, emotional lability, emotional dysregulation, life impairments

Introduction

ADHD is a neurodevelopmental disorder with a worldwide prevalence of 5.3% (95% CI = [5.01, 5.56]) in children and adolescents and of 2.5% (95% CI = [2.1, 3.1]) in adults. Thus, in half of the children with ADHD, the disorder persists into adulthood (Faraone et al., 2015). The *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.; *DSM-5*; American Psychiatric Association, 2013) includes inattention and impulsivity–hyperactivity as core symptoms and defines three predominant clusters of ADHD symptoms: combined ADHD, which is the most common, followed by predominant inattentive symptoms and hyperactive/impulsive symptoms (American Psychiatric Association, 2013). Nevertheless, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.; *DSM-IV*; American Psychiatric Association, 1994) and the recent *DSM-5* do not include emotional lability (EL) as a diagnostic criterion for ADHD.

EL is a common characteristic associated with ADHD. In this context, Barkley (2010) proposed that emotional impulsivity should be considered a core feature of the disorder, as it occurs as frequently as inattention and hyperactivity–impulsivity. Pharmacological and psychotherapeutic interventions help to ameliorate emotional dysregulation and symptoms of inattention and hyperactivity/impulsivity

(Childress et al., 2014; Childress & Sallee, 2015; López et al., 2017; Reimherr et al., 2005; Reimherr et al., 2007; Rösler et al., 2010; Skirrow & Asherson, 2013), suggesting that EL could be an intrinsic symptom of ADHD. Synonymous terms for EL include mood lability, emotional impulsivity, emotional dysregulation, emotional impulsiveness, affective lability, mood instability, and deficient emotional self-regulation (DESR; Biederman, Spencer, Petty, et al., 2012; Brotman et al., 2006; Sobanski et al., 2010). In the current research, the term EL is used in accordance with Conners' definition referring to irritability, unpredictable moods, setting off easily, hot temper, low frustration tolerance, and difficulties in anger management (Conners, Erhardt, & Sparrow, 1999). In this regard, the EL subscale of Conners' ADHD Rating Scale (CAARS) has been specifically associated with the emotional symptoms that characterize patients with ADHD, and this association is not

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBERSAM, Barcelona, Spain

²Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

³Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, Spain

Corresponding Author:

José Antoni Ramos-Quiroga, Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, Edificio Antigua Escuela de Enfermería, 5ª planta, 08035 Barcelona, Spain.
Email: jaramos@vhebron.net

explained by the presence of other psychiatric disorders (Vidal et al., 2014). Good reliability values (Cronbach's α of .90 and .88, respectively) have also been reported for this subscale (Retz, Stieglitz, Corbisiero, Retz-Junginger, & Rösler, 2012).

According to recent evidence, prevalence of EL symptoms is about 25% to 45% in children (Anastopoulos et al., 2011; Banaschewski et al., 2012; Becker et al., 2006; Biederman, Petty, Day, et al., 2012; Melnick & Hinshaw, 2000; Sobanski et al., 2010; Spencer et al., 2011; Walcott & Landau, 2004) and between 30% and 70% in adults with ADHD (Able, Johnston, Adler, & Swindle, 2007; Barkley & Fischer, 2010; Childress & Sallee, 2015; Reimherr et al., 2005; Reimherr et al., 2007; Retz et al., 2012; Shaw, Stringaris, Nigg, & Leibenluft, 2014; Surman et al., 2013), and it has been highlighted as a significant contributor to the functional impairment of youth and adults with ADHD (Barkley & Fischer, 2010; Biederman, Spencer, Petty, et al., 2012; Bunford, Evans, & Langberg, 2014; Sobanski et al., 2010). Symptoms of emotional dysregulation in ADHD seem to increase the severity of ADHD symptomatology as well as its comorbid disorders (Bunford, Evans, & Wymbs, 2015; Corbisiero, Stieglitz, Retz, & Rösler, 2012; Shaw et al., 2014). Moreover, it has been associated with lower quality of life (Skirrow & Asherson, 2013; Surman, Biederman, & Spencer, 2015) and ADHD persistence (Barkley & Fischer, 2010; Biederman, Petty, Woodworth, et al., 2012).

Whereas symptoms of EL have been long associated with ADHD, there is very little evidence about the developmental course of these emotion regulation problems and the relationship between EL symptomatology in childhood and adulthood (Shaw et al., 2014). Most studies following children with ADHD into adulthood have not considered emotion dysregulation per se but focused on *DSM-IV* diagnoses, finding increased rates of adult disruptive and antisocial disorders and, less consistently, mood and anxiety disorders (Klein et al., 2012). However, studies that have focused on EL symptoms have been carried out no longer than 4 years ago (Biederman, Spencer, Petty, et al., 2012) or are based on general population rather than on ADHD participants (Althoff, Verhulst, Rettew, Hudziak, & Van Der Ende, 2010).

How EL develops, persists, or improves throughout the life span is still unknown. A better understanding of what clinical and developmental features and sociodemographic factors predict or are related to EL and of the extent to which child and adulthood EL are related is needed. Taking into consideration that EL represents a major source of impairment and predicts a poor clinical outcome (Bunford et al., 2014; Shaw et al., 2014), a better understanding of the possible relationship between EL and ADHD is important to improve patients' outcomes.

The main aim of this study was to determine whether EL manifested in adult ADHD patients can already be identified during their childhood and the extent to which EL symptoms in childhood can predict these symptoms in adulthood. Other contributors to EL development were also analyzed: ADHD subtype, gender, comorbidities, family history of ADHD/mood disorders, and environmental risk factors. Differences in sociodemographic, clinical, and developmental features in adults with ADHD presenting with and without EL symptoms were studied to better understand the clinical implications of this symptomatology in adult ADHD patients.

Method

Participants

Participants in this study were 718 Caucasian adults, from a total of 1,040 who were examined for eligibility, and who met the ADHD diagnostic criteria of the *DSM-IV*.

The inclusion criteria were being above 18 years old and fulfilling *DSM-IV* diagnostic criteria for ADHD. Patients with other comorbid disorders such as anxiety disorders, mood disorders, substance use disorders (SUDs), personality disorders, and oppositional defiant disorder (ODD) were also included. The ADHD patients with SUD needed to be abstinent for a minimum period of 1 month prior to the study.

Exclusion criteria were mental retardation, schizophrenia, or other psychotic disorders; symptoms of substance intoxication; and withdrawal and neurological or systemic disorders that might explain ADHD symptoms.

The final sample consisted of 718 participants, given that 322 participants had to be excluded from the study: 57% abandoned the evaluation (dropouts) or had missing information in the assessments measures, 35% with comorbid SUD did not maintain abstinence 1 month prior to the study, 7% had experienced psychotic symptoms, and 1% had neurological or systemic disorders that might explain ADHD symptoms. There were no statistically significant differences between these participants and the final sample in terms of demographic variables.

The study was approved by the ethics committee of the hospital, and all participants signed an informed consent. Patients received no reward for their participation in the study.

Materials

The adult ADHD diagnosis was established by senior psychiatrists and psychologists experienced in the diagnosis of adult ADHD. The Spanish version of Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for *DSM-IV* (CAADID part II) was used for the diagnosis of ADHD (Epstein, Johnson, &

Conners, 2001; Ramos-Quiroga et al., 2012). The CAADID is a semistructured interview to detect the presence or absence of ADHD in adulthood and/or in childhood retrospectively. The interview consists of two parts: The first one is divided into four areas—demographic history, psychomotor development, risk factors, and comorbidity. It can be completed either by the patient or a clinician. The second part is administered by the clinician to evaluate the *DSM-IV* criteria of ADHD.

EL was evaluated with the self-report Conners' Adult ADHD Rating Scale—Long Version (CAARS; Conners et al., 1999), which is designed to assess ADHD in adults and includes the following subscales: Inattention/Memory Problems, Hyperactivity/Restlessness, Impulsivity/Emotional Lability, Problems With Self-Concept, *DSM-IV* Inattentive Symptoms, *DSM-IV* Hyperactive–Impulsive Symptoms, *DSM-IV* ADHD Symptoms Total and ADHD Index. In total, the CAARS consists of 66 items, and 12 of them correspond to Impulsivity/Emotional Lability. Of these 12 items, six are related to emotional lability and six are associated with impulsivity. The following items correspond to the Emotional Lability subscale: “I am irritable,” “I have unpredictable moods,” “Many things set me off easily,” “I have a hot temper/I lose patience easily,” “I still throw tantrums,” and “I get frustrated easily.” Each item is scored on a four-point Likert-type scale ranging from 0 to 3 (0 = *not at all or never*; 1 = *just a little, once in a while*; 2 = *pretty much, often*; 3 = *very much, very frequently*). CAARS is the only psychometric measure validated in Spanish containing specific items to assess EL in adults with ADHD (Amador-Campos, Gómez-Benito, & Ramos-Quiroga, 2014). In this regard, the EL subscale of the CAARS has been specifically associated with the emotional symptoms that characterize patients with ADHD, and this association is not explained by the presence of other psychiatric disorders. In our research, a mean score of 2 on the EL subscale, which means that symptoms occur *pretty much, often*, was considered clinically accurate to detect EL symptomatology in participants. Therefore, a threshold of 12 or above on the EL subscale of the CAARS was established to define the presence of EL symptomatology.

The Wender Utah Rating Scale (WURS; Rodríguez-Jiménez et al., 2001; Ward, Wender, & Reimherr, 1993) was implemented to assess severity of ADHD during childhood and to detect EL symptoms at early ages. It is a 61-item self-report scale. Patients are asked to retrospectively self-report ADHD symptoms in childhood. Each item is scored on a five-point Likert-type scale ranging from 0 to 4 (0 = *not at all or very slightly*, 1 = *mildly*, 2 = *moderately*, 3 = *quite a bit*, 4 = *very much*). According to Conners' definition of EL, and in line with the items of the EL subscale of the CAARS, we selected from the WURS the items that best matched the emotional lability definition. The selected items were “hot- or short-tempered low boiling point,” “temper outbursts

tantrums,” “disobedient with parents rebellious sassy,” “irritable,” “moody ups and downs,” “angry,” “losing control of myself.” We called them the Emotional Lability WURS factor. In accordance with the threshold used in the EL subscale of the CAARS, we considered that a mean score of 3 (*quite a bit*) in the referred items was clinically accurate to detect the presence of childhood symptomatology in participants (positive EL). Thus, the cutoff score for a positive screening was established at 21 or higher. Scores below 21 were considered absence of EL (negative EL). Cronbach's alpha was used to assess the internal consistency of the items that made up the EL factor of the WURS. Cronbach's alpha for the seven items of EL was .90, indicating a high internal consistency of the construct.

For differential diagnosis and comorbidity assessment, the Structured Clinical Interview for *DSM-IV* Axis I (SCID-I; First, Spitzer, Gibbon & Williams, 1996) and the Structured Clinical Interview for *DSM-IV* Axis II (SCID-II; First, Gibbon, Spitzer, Williams & Benjamin, 1997) were used. Mood, anxiety, and SUD past episodes were also registered. Comorbidity with ODD during childhood and adolescence was retrospectively evaluated with the use of the *DSM-IV* (American Psychiatric Association, 2013) criteria.

The Sheehan Disability Scale (SDS; Sheehan, Harnett-Sheehan, & Raj, 1996) was used to evaluate, from a subjective perspective, dysfunction caused by ADHD. The SDS is brief self-report tool developed to assess functional impairment in three interrelated domains: work/school, social, and family life. The patient rates the extent to which responsibilities are impaired by his or her symptoms on a 10-point visual analogue scale. Clinicians are recommended to pay special attention to patients who score 5 or higher on any of the three scales because such high scores are associated with significant functional impairment.

Childhood adversities were assessed with the following items included in “environmental risk factors” of the CAADID part I: sexual abuse, physical abuse, psychological maltreatment, and domestic violence.

Procedure

Participants were recruited between 2004 and 2016 through the Adult ADHD Program at the Department of Psychiatry, Hospital Universitari de la Vall D'Hebron of Barcelona, Spain. This is a tertiary program for assessment, diagnosis, and comprehensive treatment of adult patients with ADHD, referred from primary health centers, child psychiatry consultations, mental health centers, and centers for drug abuse attention when a diagnosis of ADHD is suspected. The participants were referred to the program due to suspected ADHD and to receive a diagnosis.

Evaluations were conducted on two different days. On the first day of evaluation, the psychiatrists administered the CAADID semistructured interview. On the second day,

the psychologists administered the CAARS, WURS, SDS, SCID-I, and SCID-II. The assessment was performed by a team of ADHD experts (psychiatrists and psychologists), trained in the administration and scoring of the assessment measures used.

Participants were informed about the results of the tests and the final diagnosis when they had completed the entire evaluation.

Groups. After clinical assessment, participants were divided into two groups according to the EL score on the CAARS. A total score of 12 or more on the six EL items was considered the threshold to divide the sample into the following:

1. Study group. This group included patients with an EL score of 12 or above and, thus, considered as "presence of emotional lability." $N = 223$.
2. Control group, which included patients with EL scores below 12: "absence of emotional lability." $N = 495$.

Statistical Analysis

The internal consistency reliability of the emotional lability factor of the WURS was assessed using Cronbach's alpha.

A descriptive analysis was carried out using frequencies and percentages, and mean and standard deviations when appropriate. To compare variables between study and control group, a chi-square test was calculated for categorical variables and a t test for quantitative variables.

Variables that were significant at univariate levels and were considered clinically relevant for the development of EL were tested to be included in the final model based on a likelihood ratio test (LRT). A p value $< .1$ in LRT indicates that the variable provides new information to the model and, thus, is recommended to be considered for the final model.

Finally, a multivariate logistic regression was performed to analyze the relationship between the EL factor of the WURS and the EL subscale of the CAARS.

All analyses were performed with Version 3.3.1 of the R statistical program (The R Foundation for Statistical Computing).

Results

One thousand forty participants were included in the study. Of them, 322 did not complete the study protocol. Therefore, the final sample included 718 participants with a diagnosis of ADHD combined subtype (55.4%), ADHD hyperactive subtype (3.3%), and ADHD inattentive subtype (41.3%). Concerning sex, 67% of them were males and 33% females. Mean age was 32.08 years ($SD = 10.823$ years).

The study group consisted of 223 participants (31.1%) who obtained a score of 12 or above in the EL factor of the CAARS. The 495 (68.9%) remaining participants were included in the control group. Combined subtype was the principal diagnose in the study group (72.2%, $p < .001$). Although the male sex was predominant in both groups, the proportion of women with EL was higher in the study group than in the control group (42.3% vs. 28.8%, $p < .001$). Participants in the study group reported higher ADHD family history (46.9% vs. 37.1%, $p = .004$). There were no group differences in family history of mood disorders (29% vs. 29.01%, $p = .083$). Age of consulting for ADHD did not differ between groups but patients in the study group initiated medication for ADHD significantly later (23.5 vs. 20 years, $p = .002$). SDS scores were higher in all three domains in the study group: SDS 1, 7.12 versus 6.39; SDS 2, 6.55 versus 5.24; SDS 3, 7.27 versus 5.96, respectively for study group and control group ($p < .001$). Rates of physical maltreatment (18.4% vs. 8.69%, $p < .001$), psychological maltreatment (32.4% vs. 20.1%, $p < .001$), and domestic violence (20.2% vs. 11.9%, $p = .005$) were higher in the study group. Rates of sexual abuse showed no statistically significant group differences. Finally, psychiatric comorbidities were more frequent in the study group (59.8% vs. 39.3%, $p < .001$). Past episodes of mood, anxiety, and SUD were also more frequent in the study group (23.6% vs. 18.4%, $p < .001$; see Table 1).

The total mean WURS score in the study group was 59.26 (17.64) and in the control group, it was 45.50 (15.826), $p < .001$. The mean score in the EL factor of the WURS in the control group was 9.69 ($SD = 6.18$), whereas in the study group, the mean score was 15.9 ($SD = 7.05$; $p < .001$). In frequencies, 29.6% of the study group had a positive EL factor in the WURS compared with 5.59% of the control group ($p < .001$). Considering the total sample, 13.1% screened positive for the EL factor of the WURS (see Table 2).

Logistic Regression Model

Univariate logistic regression was performed to analyze the relationship between the EL factors of the WURS and the CAARS, obtaining an odds ratio of 7.10 ($p = .00$).

The following clinical and sociodemographic variables, significant at univariate levels and considered clinically relevant for the development of EL and with a p value lower than .1 in the LRT, were considered in the final model: diagnosis ($p < .001$), gender ($p < .001$), comorbidity ($p < .001$), ADHD family history ($p < .001$), physical maltreatment ($p = .02$), and psychological maltreatment ($p = .065$). Domestic violence obtained a p value of .213 and was, therefore, not included in the final model.

Finally, a multivariate logistic regression was performed to analyze the relationship between the EL factor of the WURS and the EL subscale of the CAARS. The model with

Table 1. Demographic, Developmental Features, and Clinical Variables: Entire Sample and Comparison of Control Group and Study Group.

Qualitative variables	Entire sample N = 718 n (%)	Study group (ADHD with EL) N = 223 n (%)	Control group (ADHD without EL) N = 495 n (%)	p
Gender				<.001
Male	481 (67.0)	129 (57.7)	352 (71.2)	
Female	237 (33.0)	94 (42.3)	143 (28.8)	
ADHD subtype				<.001
Inattentive	296 (41.3)	56 (25.1)	240 (48.5)	
Hyperactive	24 (3.3)	6 (2.7)	18 (3.6)	
Combined	398 (55.4)	161 (72.2)	237 (47.9)	
ADHD family history ^a	288 (40.1)	105 (46.9)	183 (37.1)	.004
Mood disorder family history ^a	209 (29.1)	65 (29.0)	144 (29.1)	.083
Childhood adversities ^a				
Sexual abuse	59 (8.22)	24 (10.7)	34 (6.95)	.112
Physical maltreatment	86 (12.0)	41 (18.4)	43(8.69)	<.001
Psychological maltreatment	174 (24.3)	73 (32.4)	99 (20.1)	<.001
Domestic violence	105 (14.7)	45 (20.2)	58 (11.9)	.005
Psychiatric comorbidities				
Yes	328 (45.7)	133 (59.8)	195 (39.3)	<.001
Past mood/anxiety/SUD	158 (22.0)	53 (23.6)	91 (18.4)	
No	232 (32.3)	37 (16.6)	209 (42.3)	
Type of other disorders ^a				
Mood disorder	258 (35.9)	98 (43.8)	160 (32.4)	<.001
Anxiety disorders	268 (37.4)	105 (47.2)	163 (33.0)	<.001
SUD	230 (32.08)	86 (38.41)	145 (29.25)	.028
Personality disorder	77 (10.7)	38 (17.0)	40 (7.98)	<.001
Oppositional defiant disorder	143 (19.9)	74 (33.3)	69 (14.0)	<.001
Quantitative variables	M (SD)	M (SD)	M (SD)	
Age	32.08 (10.823)	33.17 (10.103)	31.49 (11.069)	.062
Age at consulting ADHD	27.4 (14.1)	28.6 (13.8)	26.9 (14.1)	.079
Age initiation of ADHD treatment	21.3 (16.5)	23.5 (16.5)	20.4 (16.4)	.002
Seeham Disability Scale				
SDS_1 (work)	6.62 (2.39)	7.12 (2.30)	6.39 (2.40)	<.001
SDS_2 (social)	5.65 (2.45)	6.55 (2.34)	5.24 (2.38)	<.001
SDS_3 (family life)	6.38 (2.37)	7.27 (2.26)	5.96 (2.31)	<.001

Note. EL = emotional lability; SUD = substance use disorder; SDS = Sheehan Disability Scale.

^aThe frequencies shown represent presence of the disorders.

Table 2. Frequencies and Means Obtained in the WURS Emotional Lability Factor: Entire Sample and Comparison Between Control and Study Group.

WURS-EL factor	Entire sample N = 718 N (%)	Study group (ADHD with EL) N = 223 n (%)	Control group (ADHD without EL) N = 495 n (%)	p
WURS-EL factor				<.001
Positive	94 (13.1)	66 (29.6)	28 (5.59)	
Negative	624 (86.9)	157 (70.4)	467 (94.4)	
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	
WURS-EL factor	11.06 (7.07)	15.9 (7.05)	9.69 (6.18)	<.001

Note. WURS = Wender Utah Rating Scale; EL = emotional lability.

Table 3. Logistic Regression Model of Emotional Lability in Adults With ADHD.

	OR	Lower CI	Upper CI	<i>p</i>
WURS-EL factor	6.18	3.69	10.67	<.001
ADHD hyperactive subtype ^a	1.32	0.46	3.53	.59
ADHD combined subtype ^a	1.73	1.18	2.55	.01
Gender (female)	1.29	0.88	1.88	.19
Psychiatric comorbidities (yes)	2.39	1.53	3.79	<.001
Psychiatric comorbidities (past mood/anxiety/SUD)	1.21	0.70	2.09	.50
ADHD family history (yes)	1.65	1.15	2.37	.01
Physical maltreatment (yes)	1.66	0.99	2.77	.05

Note. OR = odds ratio; CI = confidence interval; WURS = Wender Utah Rating Scale; EL = emotional lability; SUD = substance use disorder.

^aADHD inattentive subtype is the reference subtype.

the best fit included the following variables: WURS-EL factor, ADHD subtype, psychiatric comorbidities, ADHD family history, and physical abuse. The odds ratio and 95% confidence interval of the best fitting model are shown in Table 3. The strongest predictor of a positive CAARS-EL factor was a positive WURS-EL factor with an odds ratio of 6.18 (95% CI = [3.69, 10.67], $p = .00$).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the largest clinical study of EL symptomatology in adult participants with ADHD ($N = 718$) to date.

In the present study, almost 30% of the patients presented EL symptoms in adulthood that they reported already in childhood compared with only 5.5% of ADHD adult patients without EL symptomatology. Moreover, EL symptoms in childhood were the strongest predictor of EL in adulthood.

According to the defined cutoff in the EL subscale of the CAARS, 31.1% of the total sample met the criteria for EL in adulthood, and this subgroup showed the greatest impairment in important life domains, had undergone higher rates of childhood adversities, had initiated ADHD medications significantly later in life, and showed higher rates of ADHD family history.

Concerning the main aim of the study, our results indicate that EL symptoms may be already present in childhood and, thus, it is of crucial importance to detect them as soon as possible and to consider ADHD in the differential diagnosis of children with EL. Compared with previous studies reporting prevalences of EL symptoms of about 20% to 50% in children with ADHD (Anastopoulos et al., 2011; Banaschewski et al., 2012; Becker et al., 2006; Biederman, Petty, Day, et al., 2012; Melnick & Hinshaw, 2000; Sobanski et al., 2010; Spencer et al., 2011; Walcott & Landau, 2004), our results in the general sample (13.3%) are lower than expected. The methodology used to define EL may be the reason for these

unexpected results, as we defined a restrictive dichotomic threshold. However, clear differences regarding EL symptoms reported in childhood are found when comparing the study and control group. The logistic regression yielded a model in which EL childhood symptoms (WURS-EL factor) were the strongest predictor of EL in adulthood with an odds ratio of 6.18. The contribution of ADHD subtype, psychiatric comorbidities, family history of ADHD, and physical abuse to the development of adult EL symptomatology was also significant, although it was clearly lower than childhood EL (WURS-EL factor).

A possible interpretation of childhood EL being the strongest predictor of EL in adulthood could be related to the fact that EL contributes to a more severe form of childhood ADHD which, in turn, predicts poorer prognosis for remission of ADHD symptoms (Skirrow & Asherson, 2013). In support of this theory, we found higher global WURS scores in the study group, indicating higher severity of childhood ADHD symptoms in this group. Prior studies showing greater EL in adults with persistent than those with remitting ADHD also reinforce this view (Barkley & Fischer, 2010; Biederman, Spencer, Petty, et al., 2012). Thus, EL in childhood seems to be related to the persistence of ADHD and EL symptomatology and a worse global outcome. Further research using longitudinal study designs is required to clarify the role of EL in the persistence of ADHD and EL symptoms in adulthood.

Taken altogether, these results highlight the importance of screening for EL symptoms in children with ADHD. On another hand, ADHD must be included in the differential diagnosis of a child/adult presenting with EL symptomatology. Correct screening and treatment are important. According to our results, combined and hyperactive subtypes of ADHD, psychiatric comorbidities, family history of ADHD, and physical abuse should be taken into account when screening for EL symptoms in children, as they can also be related to EL in adulthood.

Regarding differences in sociodemographic, clinical, and developmental features in adult ADHD patients presenting with and without EL symptoms, our findings showed that 31.1% of the total sample met the criteria for EL in adulthood. Previous studies of EL symptoms in adult ADHD patients found prevalence rates ranging from 30% to 70% (Able et al., 2007; Barkley & Fischer, 2010; Childress & Sallee, 2015; Reimherr et al., 2005; Reimherr et al., 2007; Retz et al., 2012; Shaw et al., 2014; Surman et al., 2013). Although our results are in the expected range, again, the methodology used to define EL in our study may be responsible for results at the lower limit. Similar to prior studies (Anastopoulos et al., 2011; Reimherr et al., 2005; Retz et al., 2012; Robison et al., 2008; Vidal et al., 2014), ADHD combined subtype was the principal diagnosis in the study group, whereas inattentive subtype was the most frequent in the control group. Analysis revealed higher prevalence of EL in women than in men with ADHD; although the male sex was predominant in both groups, the proportion of women with EL was higher in the study group than in the control group (Becker et al., 2006; Bunford et al., 2014; Retz et al., 2012; Vidal et al., 2014). Our results are in the same line as prior work (Barkley, 2010; Bunford et al., 2014; Reimherr et al., 2005; Surman et al., 2013; Vidal et al., 2014), as we found adults presenting with EL to have greater impairments in important life domains: work/school, social, and family life. In relation to comorbidities, participants in the study group also showed higher rates of all comorbid disorders, in the line of prior investigations that also reported higher rates in the group with EL (Anastopoulos et al., 2011; Biederman, Spencer, Lomedico, et al., 2012; Reimherr et al., 2005; Reimherr et al., 2007; Robison et al., 2008; Skirrow, McLoughlin, Kuntsi, & Asherson, 2009; Surman et al., 2013). In addition, high scores in EL were obtained in previous works comparing ADHD patients with and without comorbidity, so it seems that EL is a specific feature of ADHD and not merely a consequence of the presence of other comorbid disorders (Skirrow & Asherson, 2013; Vidal et al., 2014). Nevertheless, ADHD participants with comorbidity showed higher rates of EL than those without comorbid disorders, suggesting that the presence of other disorders does contribute to the likelihood of EL (Vidal et al., 2014), which is in line with our results. All these findings suggest that EL may be an important aspect of the clinical picture of ADHD that is important to identify and remedy.

Childhood adversities were more frequent in the study group, except for sexual abuse, which revealed no group differences. Higher rates of emotional instability and mood disorders as well as higher rates of ADHD have been previously associated with childhood adversities (Fuller-Thomson & Lewis, 2015; Guendelman, Owens, Galán, Gard, & Hinshaw, 2015; Marwaha et al., 2016; Ouyang, Fang, Mercy, Perou, & Grosse, 2008; Perroud et al., 2016;

Teicher, Ohashi, Lowen, Polcari, & Fitzmaurice, 2015). Although the descriptive analysis yielded significant differences, only physical abuse could slightly predict EL in adulthood.

Finally, two findings were of particular importance. First, participants with EL initiated ADHD medication significantly later in life, which could be related to the fact that ADHD is not always taken into account in the differential diagnosis when mood symptoms are present. Thus, if an individual presents EL symptoms such as low frustration tolerance, irritability, or difficulties in anger management, it would be appropriate to screen for ADHD as a potential explanation for EL (Philipsen, 2006; Skirrow et al., 2009; Vidal et al., 2014). The presence of EL does not exclude the presence of an ADHD diagnosis. Second, regarding psychiatric family history, only ADHD family history showed higher rates in the study group, which indicates that EL symptoms could be more closely related to ADHD than to other mood disorders, which in turn is in accordance with the fact that EL could be a core feature of ADHD (Barkley, 2010). In line with this, some authors defend the possibility that EL could be a marker of a different subgroup of ADHD patients, suggesting a possible familiarity of ADHD comorbid with DESR (Surman et al., 2011).

Findings of this study should be interpreted with caution, considering a number of limitations that have been identified. First, our childhood EL measure was retrospective, so longitudinal studies are necessary. However, there is evidence that adults with ADHD are reliable informants about symptomatology (Kooij et al., 2008). Second, our cutoff scores in the EL subscale of the CAARS and the WURS might have underestimated prevalence of EL but a restrictive cutoff would ensure rejecting false positives. Third, for studies of emotional difficulties, the EL subscale of the CAARS is a good measure of EL in patients with ADHD (Rösler et al., 2010) but more specific scales of emotional reactivity would have been useful. Finally, the present data were obtained with a primarily Caucasian sample; therefore, replication of our findings with samples of varying ethnicity is important for the generalizability of the effects obtained.

Despite these considerations, the sample of the current study is the largest in the studies on EL in adults with ADHD. Our results highlight childhood EL symptomatology as the best predictor of this symptomatology in adults with ADHD and the important clinical implications of these symptoms in the outcome of ADHD patients. Screening for childhood adversities, family history of ADHD, and comorbidities could also help to identify a subgroup of ADHD patients with higher risk of presenting or developing EL.

Acknowledgments

The statistical analysis was performed by the Statistics and Bioinformatics Unit of the Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR).

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

- Able, S. L., Johnston, J. A., Adler, L. A., & Swindle, R. W. (2007). Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD. *Psychological Medicine, 37*, 97-107. doi:10.1017/S0033291706008713
- Althoff, R. R., Verhulst, F. C., Rettew, D. C., Hudziak, J. J., & Van Der Ende, J. (2010). Adult outcomes of childhood dysregulation: A 14-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 49*, 1105-1116. doi:10.1016/j.jaac.2010.08.006
- Amador-Campos, J. A., Gómez-Benito, J., & Ramos-Quiroga, J. A. (2014). The Conners' Adult ADHD Rating Scales—Short self-report and observer forms: Psychometric properties of the Catalan version. *Journal of Attention Disorders, 18*, 671-679. doi:10.1177/1087054712446831
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Anastopoulos, A. D., Smith, T. F., Garrett, M. E., Morrissey-Kane, E., Schatz, N. K., Sommer, J. L., . . . Ashley-Koch, A. (2011). Self-regulation of emotion, functional impairment, and comorbidity among children with AD/HD. *Journal of Attention Disorders, 15*, 583-592. doi:10.1177/1087054710370567
- Banaschewski, T., Jennen-Steinmetz, C., Brandeis, D., Buitelaar, J. K., Kuntsi, J., Poustka, L., . . . Asherson, P. (2012). Neuropsychological correlates of emotional lability in children with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, 53*, 1139-1148. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02596.x
- Barkley, R. A. (2010). Deficient emotional self-regulation: A core component of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of ADHD and Related Disorders, 1*(2), 5-37.
- Barkley, R. A., & Fischer, M. (2010). The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 49*, 503-513.
- Becker, A., Steinhausen, H. C., Baldrusson, G., Dalsgaard, S., Lorenzo, M. J., Ralston, S. J., . . . Vlasveld, L. (2006). Psychopathological screening of children with ADHD: Strengths and Difficulties Questionnaire in a pan European study. *European Child & Adolescent Psychiatry, 15*(Suppl. 1), 156-62. doi:10.1007/s00787-006-1008-7
- Biederman, J., Petty, C. R., Day, H., Goldin, R. L., Spencer, T., Faraone, S. V., . . . Wozniak, J. (2012). Severity of the aggression/anxiety-depression/attention child behavior checklist profile discriminates between different levels of deficits in emotional regulation in youth with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 33*, 236-243. doi:10.1097/DBP.0b013e3182475267
- Biederman, J., Petty, C. R., Woodworth, K. Y., Lomedico, A., Hyder, L. L., & Faraone, S. V. (2012). Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled 16-year follow-up study. *The Journal of Clinical Psychiatry, 73*, 941-950. doi:10.4088/JCP.11m07529
- Biederman, J., Spencer, T., Lomedico, A., Day, H., Petty, C. R., & Faraone, S. V. (2012). Deficient emotional self-regulation and pediatric attention deficit hyperactivity disorder: A family risk analysis. *Psychological Medicine, 42*, 639-646. doi:10.1017/s0033291711001644
- Biederman, J., Spencer, T., Petty, C., Hyder, L. L., O'Connor, K. B., Surman, C. B., & Faraone, S. (2012). Longitudinal course of deficient emotional self-regulation CBCL profile in youth with ADHD: Prospective controlled study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 8*, 267-276. doi:10.2147/NDT.S29670
- Brotman, M. A., Schmajuk, M., Rich, B. A., Dickstein, D. P., Guyer, A. E., Costello, E. J., . . . Leibenluft, E. (2006). Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biological Psychiatry, 60*, 991-997. doi:10.1016/j.biopsych.2006.08.042
- Bunford, N., Evans, S. W., & Langberg, J. M. (2014). Emotion dysregulation is associated with social impairment among young adolescents with ADHD. *Journal of Attention Disorders*. Advance online publication. doi: 1087054714527793
- Bunford, N., Evans, S. W., & Wymbs, F. (2015). ADHD and emotion dysregulation among children and adolescents. *Clinical Child and Family Psychology Review, 18*, 185-217. doi:10.1007/s10567-015-0187-5
- Childress, A. C., Arnold, V., Adeyi, B., Dirks, B., Babcock, T., Scheckner, B., . . . Lopez, F. A. (2014). The effects of lisdexamfetamine dimesylate on emotional lability in children 6 to 12 years of age with ADHD in a double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Attention Disorders, 18*, 123-132. doi:10.1177/1087054712448252
- Childress, A. C., & Sallee, F. R. (2015). Emotional lability in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: Impact of pharmacotherapy. *CNS Drugs, 29*, 683-693. doi:10.1007/s40263-015-0264-9
- Conners, C. K., Erhardt, D., & Sparrow, E. P. (1999). *Conners Adult ADHD Rating Scales*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems.
- Corbisiero, S., Stieglitz, R.-D., Retz, W., & Rösler, M. (2012). Is emotional dysregulation part of the psychopathology of ADHD in adults? *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders, 5*, 83-92. doi:10.1007/s12402-012-0097-z
- Epstein, J. N., Johnson, D. E., & Conners, C. K. (2001). *Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV*. North Tonawanda, NY: Multi-Health System.
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., . . . Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers, 1*, 15020. doi:10.1038/nrdp.2015.20
- First, M., Spitzer, R., Gibbon, M., Williams, J. (1996). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

- First, M. B., Gibbon, M., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Benjamin, L. S. (1997). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Personality Disorders, (SCID-II)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.
- Fuller-Thomson, E., & Lewis, D. A. (2015). The relationship between early adversities and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Abuse & Neglect, 47*, 94-101. doi:10.1016/j.chiabu.2015.03.005
- Guendelman, M. D., Owens, E. B., Galán, C., Gard, A., & Hinshaw, S. P. (2015). Early-adult correlates of maltreatment in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder: Increased risk for internalizing symptoms and suicidality. *Development and Psychopathology, 28*, 1-14. doi:10.1017/S0954579414001485
- Klein, R. G., Mannuzza, S., Olazagasti, M. A., Roizen, E., Hutchison, J. A., Lashua, E. C., & Castellanos, F. X. (2012). Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Archives of General Psychiatry, 69*, 1295-1303. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.271
- Kooij, S. J. J., Boonstra, A. M., Swinkels, S. H. N., Bekker, E. M., De Noord, I., & Buitelaar, J. K. (2008). Reliability, validity, and utility of instruments for self-report and informant report concerning symptoms of ADHD in adult patients. *Journal of Attention Disorders, 11*, 445-458. doi:10.1177/1087054707299367
- López, F. A., Chadda, A., Adevi, B., Dirks, B., Babcock, T., Scheckner, B., . . . Arnold, V. (2017). ADHD symptom rebound and emotional lability with lisdexamfetamine dimesylate in children aged 6 to 12 years. *Journal of Attention Disorders, 21*, 52-61. doi:10.1177/1087054712474685
- Marwaha, S., Gordon-Smith, K., Broome, M., Briley, P. M., Perry, A., Forty, L., . . . Jones, I. J. L. (2016). Affective instability childhood trauma and major affective disorders 2016. *Journal of Affective Disorders, 15*, 764-771.
- Melnick, S. M., & Hinshaw, S. P. (2000). Emotion regulation and parenting in AD/HD and comparison boys: Linkages with social behaviors and peer preference. *Journal of Abnormal Child Psychology, 28*, 73-86. doi:10.1023/A:1005174102794
- Ouyang, L., Fang, X., Mercy, J., Perou, R., & Grosse, S. D. (2008). Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and child maltreatment: A population-based study. *The Journal of Pediatrics, 153*, 851-856. doi:10.1016/j.jpeds.2008.06.002
- Perroud, N., Zewdie, S., Stenz, L., Adouan, W., Bavamian, S., Prada, P., . . . Dayer, A. (2016). Methylation of serotonin receptor 3A in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders: Link with severity of the disorders and childhood maltreatment. *Depression and Anxiety, 33*, 45-55. doi:10.1002/da.22406
- Philipsen, A. (2006). Differential diagnosis and comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and borderline personality disorder (BPD) in adults. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience, 256*(Suppl. 1), i42-i46. doi:10.1007/s00406-006-1006-2
- Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Richarte, V., Valero, S., Gómez-Barros, N., Nogueira, M., . . . Casas, M. (2012). Criterion and concurrent validity of Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) Spanish version. *Revista de Psiquiatria Y Salud Mental, 5*, 229-235. doi:10.1016/j.rpsm.2012.05.004
- Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Strong, R. E., Hedges, D. W., Adler, L., Spencer, T. J., . . . Soni, P. (2005). Emotional dysregulation in adult ADHD and response to atomoxetine. *Biological Psychiatry, 58*, 125-131. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.040
- Reimherr, F. W., Williams, E. D., Strong, R. E., Mestas, R., Soni, P., & Marchant, B. K. (2007). A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry, 68*, 93-101. doi:10.4088/jcp.v68n0113
- Retz, W., Stieglitz, R.-D., Corbisiero, S., Retz-Junginger, P., & Rösler, M. (2012). Emotional dysregulation in adult ADHD: What is the empirical evidence? *Expert Review of Neurotherapeutics, 12*, 1241-1251. doi:10.1586/ern.12.109
- Robison, R. J., Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Faraone, S. V., Adler, L. A., & West, S. A. (2008). Gender differences in 2 clinical trials of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A retrospective data analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry, 69*, 213-221.
- Rodríguez-Jiménez, R., Ponce, G., Monasor, R., Jiménez-Giménez, M., Pérez-Rojo, J. A., Rubio, G., . . . Palomo, T. (2001). Validation in the adult Spanish population of the Wender Utah Rating Scale for the retrospective evaluation in adults of attention deficit/hyperactivity disorder in childhood. *Revista de Neurologia, 33*, 138-144.
- Rösler, M., Retz, W., Fischer, R., Ose, C., Alm, B., Deckert, J., . . . Ammer, R. (2010). Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD. *The World Journal of Biological Psychiatry, 11*, 709-718. doi:10.3109/15622971003624197
- Shaw, P., Stringaris, A., Nigg, J., & Leibenluft, E. (2014). Emotional dysregulation and attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry, 171*, 276-293. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13070966
- Sheehan, D. V., Harnett-Sheehan, K., & Raj, B. A. (1996). The measurement of disability. *International Clinical Psychopharmacology, 11*, 89-95. doi:10.1097/00004850-199606003-00015
- Skirrow, C., & Asherson, P. (2013). Emotional lability, comorbidity and impairment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Affective Disorders, 147*, 80-86. doi:10.1016/j.jad.2012.10.011
- Skirrow, C., McLoughlin, G., Kuntsi, J., & Asherson, P. (2009). Behavioral, neurocognitive and treatment overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and mood instability. *Expert Review of Neurotherapeutics, 9*, 489-503. doi:10.1586/ern.09.2
- Sobanski, E., Banaschewski, T., Asherson, P., Buitelaar, J., Chen, W., Franke, B., . . . Faraone, S. V. (2010). Emotional lability in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Clinical correlates and familial prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines, 51*, 915-923. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02217.x
- Spencer, T. J., Faraone, S. V., Surman, C. B. H., Petty, C., Clarke, A., Batchelder, H., . . . Biederman, J. (2011). Toward defining deficient emotional self-regulation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder using the Child Behavior

- Checklist: A controlled study. *Postgraduate Medicine*, 123(5), 50-59. doi:10.3810/pgm.2011.09.2459
- Surman, C. B. H., Biederman, J., & Spencer, T. (2015). Neuropsychological deficits are not predictive of deficient emotional self-regulation in adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 19, 1046-1053.
- Surman, C. B. H., Biederman, J., Spencer, T., Miller, C. A., McDermott, K. M., & Faraone, S. V. (2013). Understanding deficient emotional self-regulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: A controlled study. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 5, 273-281. doi:10.1007/s12402-012-0100-8
- Surman, C. B. H., Biederman, J., Spencer, T., Yorks, D., Miller, C. A., Petty, C. R., & Faraone, S. V. (2011). Deficient emotional self-regulation and adult attention deficit hyperactivity disorder: A family risk analysis. *American Journal of Psychiatry*, 168, 617-623. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10081172
- Teicher, M. H., Ohashi, K., Lowen, S. B., Polcari, A., & Fitzmaurice, G. M. (2015). Mood dysregulation and affective instability in emerging adults with childhood maltreatment: An ecological momentary assessment study. *Journal of Psychiatric Research*, 70, 1-8. doi:10.1016/j.jpsy-chires.2015.08.012
- Vidal, R., Valero, S., Nogueira, M., Palomar, G., Corrales, M., Richarte, V., . . . Ramos-Quiroga, J. A. (2014). Emotional lability: The discriminative value in the diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder in adults. *Comprehensive Psychiatry*, 55, 1712-1719. doi:10.1016/j.comppsy.2014.07.001
- Walcott, C. M., & Landau, S. (2004). The relation between disinhibition and emotion regulation in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 53, 772-782. doi:10.1207/s15374424jccp3304_12
- Ward, M. F., Wender, P. H., & Reimherr, F. W. (1993). The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 885-890. doi:10.1176/ajp.150.6.885

Author Biographies

Laura Gisbert, MD, is a psychiatrist in the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron Institut de Recerca. Her research interests include the study of ADHD across the life span.

Vanesa Richarte, MD, is a psychiatrist in the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University Hospital. Her research interests include the study of ADHD across the life span.

Montserrat Corrales is a psychologist in the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University Hospital. Her research interests include the study of ADHD across the life span.

Pol Ibáñez is the data manager of the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University Hospital.

Rosa Bosch is a psychologist in the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University Hospital. Her research interests include the study of ADHD across the life span.

Miquel Casas, MD, PhD, is a full professor of the Department of Psychiatry and Legal Medicine at the Universitat Autònoma de Barcelona, Spain, and head of the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University Hospital. His research interests include the study of ADHD.

Josep Antoni Ramos-Quiroga, MD, PhD, is an associate professor of the Department of Psychiatry and Legal Medicine at the Universitat Autònoma de Barcelona, Spain, and chief of adult psychiatry section and coordinator of ADHD Program of the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University Hospital. His research interests include the study of ADHD across the life span.

2. Estudi 2. The Relationship Between Neuropsychological Deficits and Emotional Lability in Adults With ADHD

2.1 Referència

Gisbert L, Richarte V, Corrales M, Ibáñez P, Bosch R, Bellina M, Fadeuilhe C, Casas M, Ramos-Quiroga JA. The Relationship Between Neuropsychological Deficits and Emotional Lability in Adults With ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2018 Jun 1:1087054718780323. doi: 10.1177/1087054718780323.

2.2 Resum


Objectiu: El principal objectiu d'aquest estudi va ser el d'investigar fins a quin punt els paràmetres neuropsicològics implicats en el TDAH podrien explicar la relació entre la LE i el TDAH.

Mètode: Es varen avaluar 812 subjectes adults amb TDAH. La LE va ser avaluada utilitzant la subescala de LE de la CAARS. Per avaluar la funció cognitiva i les funcions executives es va administrar una bateria neuropsicològica en 262 pacients amb TDAH i elevada simptomatologia de LE i 550 pacients amb TDAH i baixa simptomatologia de LE.

Resultats: Es varen identificar diverses diferències entre grups respecte al rendiment neuropsicològic, tot i així, quasi totes les diferències significatives van desaparèixer quan l'efecte del gènere, els símptomes d'inatenció i hiperactivitat i les comorbiditats psiquiàtriques van ser considerades.

Conclusions: Els nostres resultats no recolzen la hipòtesi que els dèficits neuropsicològics estan associats amb la LE en el TDAH.

The Relationship Between Neuropsychological Deficits and Emotional Lability in Adults With ADHD

Journal of Attention Disorders
1–12
© The Author(s) 2018
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1087054718780323
journals.sagepub.com/home/jad


Laura Gisbert^{1,2,3}, Vanesa Richarte^{1,2,3}, Montserrat Corrales^{1,2,3},
Pol Ibáñez^{1,2}, Rosa Bosch^{1,2,3}, Mariano Bellina^{1,2}, Christian Fadeuilhe^{1,2},
Miquel Casas^{1,2,3}, and Josep Antoni Ramos-Quiroga^{1,2,3}

Abstract

Objective: The objective of this study was to investigate the extent to which neuropsychological performance parameters implicated in ADHD might mediate the relationship between emotional lability (EL) and this disorder. **Method:** Eight hundred twelve adult patients with ADHD were examined. EL was assessed using the EL subscale of Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS). To assess cognitive and executive functions, a battery of neuropsychological tests was performed in 262 patients with ADHD and high EL symptomatology and 550 patients with ADHD and low EL symptomatology. **Results:** Several differences between groups were found regarding neuropsychological performance; however, nearly all significant differences disappeared when the effect of gender, inattention, and hyperactive symptoms and psychiatric comorbidities were taken into account. **Conclusion:** Our results do not support the hypothesis that neuropsychological deficits are associated with EL in adults with ADHD. (*J. of Att. Dis.* XXXX; XX[X] XX-XX)

Keywords

ADHD, emotional lability, executive function, adult

Introduction

ADHD is a common neuropsychiatric disorder with a prevalence of 5.3% (95% confidence interval [CI] [5.01, 5.56]) in childhood (Faraone et al., 2015; Hoogman et al., 2017). Two thirds of patients with an ADHD diagnosis in childhood continue to have persistent, impairing symptoms in adulthood (Hoogman et al., 2017).

Although ADHD is diagnosed solely on the basis of deficient attention, hyperactivity, and impulsivity, it is frequently accompanied by symptoms of emotional lability (EL), such as irritability, hot temper, and sudden unpredictable shifts toward negative emotions (Barkley, 2010; Sobanski et al., 2010; Surman et al., 2011). Evidence suggests that presence of EL symptoms is about 25% to 45% in children (Anastopoulos et al., 2011; Banaschewski et al., 2012; Becker et al., 2006; Biederman, Petty, Day, et al., 2012; Melnick & Hinshaw, 2000; Sobanski et al., 2010; Spencer et al., 2011; Walcott & Landau, 2004) and between 30% and 70% in adults with ADHD (Able, Johnston, Adler, & Swindle, 2007; Barkley & Fischer, 2010; Childress & Sallee, 2015; Reimherr et al., 2005, 2007; Retz, Stieglitz, Corbisiero, Retz-Junginger, & Rösler, 2012; Shaw, Stringaris, Nigg, & Leibenluft, 2014; Surman et al., 2013).

The presence of EL symptoms is clinically relevant as it has been highlighted as a significant contributor to the functional impairment of youth and adults with ADHD (Barkley & Fischer, 2010; Biederman, Spencer, Petty, et al., 2012; Bunford, Evans, & Langberg, 2018; Sobanski et al., 2010). By investigating the association between EL and ADHD in a sample of adults with ADHD and no comorbidities, and controlling for the presence of subthreshold psychiatric symptoms in their analyses, Skirrow and Asherson (2013) showed that EL in adults with ADHD cannot be accounted for by other psychiatric disorders or subthreshold syndromes co-occurring with ADHD. However, symptoms of emotional dysregulation in ADHD seem to increase the severity of

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

²Biomedical Network Research Center on Mental Health, Barcelona, Spain

³Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

Corresponding Author:

Josep Antoni Ramos-Quiroga, Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, Edificio Antigua Escuela de Enfermería, 5ª planta, 08035 Barcelona, Spain.
Email: jaramos@vhebron.net

ADHD symptomatology as well as its comorbid disorders (Bunford, Evans, & Wymbs, 2015; Corbisiero, Stieglitz, Retz, & Rösler, 2013; Shaw et al., 2014). Moreover, EL has been associated with lower quality of life (Skirrow & Asherson, 2013; Surman et al., 2015) and ADHD persistence (Barkley & Fischer, 2010; Biederman et al., 2012).

Mood lability, emotional impulsivity, emotional dysregulation, emotional impulsiveness, affective lability, mood instability, and deficient emotional self-regulation (Biederman, Spencer, Petty, et al., 2012; Brotman et al., 2006; Sobanski et al., 2010) have been used as synonyms for EL. In the present study, EL is used in accordance with Conners' definition, referring to irritability, unpredictable moods, setting off easily, hot temper, low frustration tolerance, and difficulties in anger management (Conners, Erhardt, & Sparrow, 1999). The EL subscale of Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS) has been specifically associated with the emotional symptoms that characterize patients with ADHD, and this association is not explained by the presence of other psychiatric disorders (Skirrow & Asherson, 2013; Vidal et al., 2014). Good reliability values (Cronbach's α of 0.90) have also been reported for this subscale (Retz et al., 2012).

The causes of the association between ADHD and EL are unknown; in fact, EL symptoms may reflect different underlying etiological mechanisms in the context of different disorders and normal development. EL can result from increased bottom-up emotional reactivity and/or reduced top-down emotional regulation skills, implicating possible dysfunctions of various subcortical (e.g., amygdala, hippocampus, and ventral striatum) and/or cortical brain regions or an altered connectivity between those regions (Banaschewski et al., 2012). The frequent occurrence of EL in patients with ADHD might arise from risk factors or pathophysiological components that influence both ADHD and EL symptoms.

Children and adults with ADHD commonly exhibit deficits in executive functions (EFs), including sustained attention, working memory, verbal fluency, and processing speed (Surman et al., 2015). Emotion regulation requires cognitively, high-level executive and social processes, including working memory, inhibitory control, abstract thought, decision-making, and perspective-taking. Thus, it implies the coordination of multiple high-level processes including EFs (Ahmed, Bittencourt-Hewitt, & Sebastian, 2015). Therefore, the presence of emotional dysregulation in ADHD has been linked to the dysregulation of underlying neuropsychological processes such as EFs (Barkley, 1997).

Over the past few decades, neuroimaging studies have begun to suggest that the prefrontal cortex (PFC) is central to the generation and maintenance of emotion regulation strategies. Subdivisions of the PFC most implicated in emotion processing and regulation include the dorsolateral (dlPFC), ventrolateral (vlPFC), and ventromedial regions (vmPFC; Ahmed et al., 2015). Because frontal areas are a

major substrate of EF, one would expect that executive dysfunction tests could predict EL among ADHD patients. Nevertheless, recent evidence suggests that altered EFs do not appear to predict EL in ADHD, as emotion regulation contributed independently to the distinction between children with ADHD and typically developing children (Banaschewski et al., 2012; Sjöwall, Roth, Lindqvist, & Thorell, 2013). Regarding adult population, Surman et al. (2015) also failed to find support for the hypothesis that neuropsychological deficits were linked to deficient emotion self-regulation (DESR) in adults with ADHD. However, to our knowledge, this is the only evaluation on this subject in adult ADHD population in the literature to date. Thus, although this finding suggests that the executive domains of cognitive function do not contribute to EL, it could also be due to low power of the study and thus requires confirmation. More work needs to be done to clarify the hypothesis of the neuropsychological dysfunctions underlying the relationship between EL and ADHD.

To assess this issue, we conducted a study to investigate the extent to which neuropsychological performance parameters implicated in ADHD might mediate its relationship with EL. Significant clinical variables previously related to EL were also considered: gender, inattention and hyperactivity symptoms, and psychiatric comorbidities. To our knowledge, this is the study with the largest sample in this field. Differences in sociodemographic and clinical features in ADHD adult patients with a range of EL were also analyzed.

Method

Participants

Participants in this study were 812 Caucasian adults who met the ADHD diagnostic criteria of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.; *DSM-IV*; American Psychiatric Association, 1994).

The inclusion criteria were being over 18 years old and fulfilling *DSM-IV* diagnostic criteria for ADHD. Patients with other comorbid disorders such as anxiety disorders, mood disorders, substance use disorders (SUD), personality disorders, and oppositional defiant disorder (ODD) were also included. The ADHD patients with SUD needed to be abstinent for a minimum period of 1 month prior to the study.

Exclusion criteria were mental retardation, schizophrenia or other psychotic disorders, symptoms of substance intoxication and withdrawal, and neurological or systemic disorders that might explain ADHD symptoms.

The study was approved by the ethics committee of the hospital, and all participants signed an informed consent. Patients received no reward for their participation in the study.

Materials

The adult ADHD diagnosis was established by senior psychiatrists and psychologists experienced in the diagnosis of adult ADHD. The Spanish version of Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for *DSM-IV* (CAADID part II) was used for the diagnosis of ADHD (Epstein, Johnson, & Conners, 2001; Ramos-Quiroga et al., 2012). The CAADID is a semistructured interview to detect the presence or absence of ADHD in adulthood and/or in childhood retrospectively. The interview consists of two parts: The first one is divided into four areas: demographic history, psychomotor development, risk factors, and comorbidity. It can be completed either by the patient or a clinician. The second part is administered by the clinician to evaluate the *DSM-IV* criteria of ADHD.

The Conners' Adult ADHD Rating Scales–Long Version (CAARS; Conners, Erhardt & Sparrow 1999), a 66-item self-reported instrument, is designed to assess ADHD in adults and includes the following subscales: Inattention/Memory Problems, Hyperactivity/Restlessness, Impulsivity/Emotional Lability (EL), Problems With Self-Concept, *DSM-IV* Inattentive Symptoms, *DSM-IV* Hyperactive–Impulsive Symptoms, *DSM-IV* ADHD Symptoms total, and ADHD Index. Twelve of its items correspond to Impulsivity/EL. Of these 12 items, six are related to EL and six are associated with impulsivity. The following items correspond to the EL subscale: “I am irritable,” “I have unpredictable moods,” “Many things set me off easily,” “I have a hot temper/I lose patience easily,” “I still throw tantrums,” and “I get frustrated easily.” Each item is scored on a 4-point Likert-type scale ranging from 0 to 3 (0 = *not at all or never*; 1 = *just a little, once in a while*; 2 = *pretty much, often*; 3 = *very much, very frequently*). CAARS is the only psychometric measure validated in Spanish containing specific items to assess EL in adults with ADHD (Amador-Campos, Gómez-Benito, & Ramos-Quiroga, 2014). In this regard, the EL subscale of the CAARS has been specifically associated with the emotional symptoms that characterize patients with ADHD, and this association is not explained by the presence of other psychiatric disorders. In our research, a mean score of 2 on the EL subscale, which means that symptoms occur *pretty much, often*, was considered clinically accurate to detect high EL symptomatology in participants. Therefore, a threshold of 12 or above on the EL subscale of the CAARS was established to define the high EL group, whereas patients with a score below 12 were considered as the low EL group. Inattention and hyperactivity scores were obtained using the CAARS subscales *DSM-IV* Inattentive Symptoms and *DSM-IV* Hyperactive–Impulsive Symptoms, respectively.

Severity of ADHD symptoms in adulthood was evaluated using the ADHD Rating Scale (ADHD-RS; Dupaul, Power, Anastopoulos, & Reid, 2006) and childhood ADHD symptomatology with the Wender Utah Rating Scale (WURS; Ward, Wender, & Reimherr, 1993). The ADHD-RS

is an 18-item scale that assesses the diagnostic criteria for ADHD. The patient rates the frequency of each item from 0 (*never or almost never*) to 3 (*very often*). The total score was used to severity of the symptoms. The WURS is a 61-item self-report scale. Patients are asked to retrospectively self-report ADHD symptoms in childhood. Each item is scored on a 5-point Likert-type scale ranging from 0 to 4 (0 = *not at all or very slightly*; 1 = *mildly*; 2 = *moderately*; 3 = *quite a bit*; 4 = *very much*).

For differential diagnosis and comorbidity assessment, the Structured Clinical Interview for *DSM-IV* Axis I (SCID-I; First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 1996) and the Structured Clinical Interview for *DSM-IV* Axis II (SCID-II; First, Gibbon, Spitzer, Williams, & Benjamin, 1997) were used. Mood, anxiety, and SUD past episodes were also registered. Comorbidity with ODD during childhood and adolescence was retrospectively evaluated with the *DSM-IV* (American Psychiatric Association, 1994) criteria.

The Sheehan Disability Scale (SDS; Sheehan, Harnett-Sheehan, & Raj, 1996) was used to evaluate dysfunction caused by ADHD from a subjective perspective. The SDS is brief self-report tool developed to assess functional impairment in three inter-related domains: Work/school (SDS 1), Social (SDS 2), and Family life (SDS 3). The patient rates the extent to which responsibilities are impaired by his or her symptoms on a 10-point visual analog scale. Clinicians are recommended to pay special attention to patients who score 5 or higher on any of the three scales because such high scores are associated with significant functional impairment.

To assess cognitive and EFs a battery of neuropsychological tests was used. The tests utilized were as follows: (a) Vocabulary, Block Design, Digit Span, Arithmetic, Letter-Number Sequencing, and Symbol Search subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale–III (WAIS-III; Wechsler, 1981); (b) Conners' Continuous Performance Test–II (CPT-II; Conners, 2004); (c) the Wechsler Memory Scale–Revised (WMS-R; Wechsler, 1987); (d) the California Verbal Learning Test–II (CVLT-II; Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 2000); and (e) the Trail Making Test (TMT; Reitan, 1992). A brief description of each test and the processes they measure are described below.

WAIS-III. WAIS-III is an intelligence test designed to measure cognitive ability in adults. Cognitive performance was assessed through the Vocabulary and Block Design subtests.

Digit Span, Arithmetic, and Letter-Number Sequencing were used to assess working memory and symbol search to evaluate processing speed.

Conners' Continuous Performance Test–II. CPT-II is a visual paradigm used for the evaluation of attention as well as the response inhibition component of executive control. This task lasts 14 min and consists of six blocks in which all

letters of the alphabet are presented individually in random order on a computer screen for 250 ms, with random inter-stimulus intervals (ISIs) of 1, 2, or 4 s. Participants are instructed to press a key whenever a letter is presented, except in the case of the letter X, for which they should inhibit the motor response. The following measures were recorded: the number of omission (failure to respond to target letters; could indicate inattentiveness to task) and commission errors (responses given to nontargets; measures inhibitive behavior), Hit Reaction Time–Overall (Hit RT; average of speed of correct responses for the entire test), the standard error–Overall (hit RT SE; a measure of response speed consistency), standard error variability (variability of SE; a measure of response speed consistency “within respondent variability”), detectability (d' ; an indication of the ability to discriminate between targets [X] and nontargets (other letters)), response style (β ; represents an individual's response tendency: higher values indicate cautious response styles), perseverative responses (reaction time less than 100 ms), Hit Reaction Time by block (hit RT block change; measures change in reaction time across the duration of the test), Standard Error by Block (hit SE block change; detects changes in consistency over the duration of the test), Reaction Time by ISI (hit RT ISI change; examines change in average reaction times at the different ISIs), and Standard Error by ISIs (hit SE ISI change; examines changes in the Standard Error of reaction times at the different ISIs).

California Verbal Learning Test–II. The CVLT-II is an individually administered test of verbal memory and associated cognitive processes that uses two word lists, A and B. In the first five trials, immediately after presentation of List A, the patient is asked to recall the words of the list. List A contains four words from each of four semantic categories, for a total of 16 words. This procedure enables evaluation of semantic clustering ability, the most effective strategy for learning nonsystemized verbal information. Subsequently, an interference list (List B) containing 16 words is presented, followed by a recall test. The interference test is followed by a short-delay free-recall test and a short-delay cued-recall test using List A. Then, following a 20-min interval, a long-delay free-recall test, a long-delay cued-recall test, and a yes/no recognition test are administered using List A.

Wechsler Memory Scale–R. Verbal and visual memory indices of the WMS-R were obtained. Both verbal and visual memory indices evaluate immediate episodic memory, and the delayed-recall index consists of verbal and visual delayed-recall scores.

Trail Making Test. The TMT assesses processing speed and executive functioning. Participants were asked to connect

25 circles as fast as possible, but still being as accurate as possible. In Version A, the targets were all numbers (1, 2, 3, etc.), and the participant had to connect them in sequential order. In Version B, the points alternated between numbers and letters (1, A, 2, B, etc.).

Part A is generally presumed to be a test of visual search and motor speed skills, whereas Part B is considered also to be a test of higher level cognitive skills such as mental flexibility.

Procedure

Participants were recruited between 2004 and 2016 through the Adult ADHD Program at the Department of Psychiatry, Vall D'Hebron University Hospital of Barcelona, Spain. This is a tertiary program for assessment, diagnosis, and comprehensive treatment of adult patients with ADHD, referred from primary health centers, child psychiatry consultations, mental health centers, and centers for drug abuse attention when a diagnosis of ADHD is suspected. The participants were referred to the program due to suspected ADHD and to receive a diagnosis.

Evaluations were conducted on 4 different days. On the first day of evaluation, the psychiatrists administered the CAADID semistructured interview. On the second day, the psychologists administered the CAARS, WURS, ADHD-RS, SCID-I, and SCID-II. Finally, the rest of the neuropsychological battery was administered on two separate days during the same week. The assessment was performed by a team of ADHD experts (psychiatrists and psychologists) trained in the administration and scoring of the assessment measures used.

Participants were informed about the results of the tests and the final diagnosis when they had completed the entire evaluation.

After clinical assessment, participants were divided into two groups according to the EL score on the CAARS. A total score of 12 or more on the six EL items was considered the threshold to divide the sample into the following groups:

1. High EL group: This group included patients with an EL score of 12 or above and thus considered as showing high EL symptomatology ($n = 262$).
2. Low EL group: This included patients with EL scores below 12, considered as showing low EL symptomatology ($n = 550$).

Statistical Analysis

A descriptive analysis was carried out using frequencies and percentages for categorical variables and medians, first and third quartiles for quantitative ones. To compare variables between the high EL and low EL group, a chi-square

test was conducted for categorical variables and a Mann–Whitney U (Wilcoxon) test for quantitative variables.

To control for possible covariates, clinical and sociodemographic variables that were significant at univariate levels and were considered clinically relevant for the development of EL were included in the final model. These variables were gender, inattention and hyperactivity scores, and psychiatric comorbidities.

Of the neuropsychological variables, only those significant at univariate levels were tested to be included in the final model based on a likelihood ratio test (LRT). If available, t scores and scaled scores were considered. A p value < 0.1 in LRT indicates that the variable provides new information to the model; thus, it is recommended to be considered for the final model. We used $p < .1$ instead of the conventional $p < .05$ to be more conservative and not reject variables that could be relevant for the final model.

Finally, a multivariate logistic regression was performed to analyze the relationship between neuropsychological variables and the EL subscale of the CAARS.

We used a categorical approach in accordance with our previous line of research (see Gisbert et al., 2018). In addition, and in line with previous studies in children using a continuous approach (Banaschewski et al., 2012; Hulvershorn et al., 2014), we replicated our final model with EL scores as the outcome variable to ensure that conclusions did not vary if we used quantitative ratings for EL (supplementary material).

All analyses were performed with Version 3.3.1 of the R statistical program (The R Foundation for Statistical Computing).

Results

The final sample included 812 patients with a diagnosis of ADHD. The combined subtype was the most frequent, followed by the inattentive and hyperactive subtypes. The combined subtype was the principal diagnosis in the high EL group ($n = 262$, 32.3%), whereas the inattentive subtype was the most frequent in the low EL group ($n = 550$, 67.7%). Regarding gender, 65.5 % of the participants were males and 34.5% were females. Although males were predominant in both groups, the proportion of females with EL was higher in the high EL group than in the low EL group (43.5 vs. 30.2%, $p < .001$). Groups did not differ in age. Median age was 33 years.

Regarding symptom scores (CAARS subscales *DSM-IV* Inattentive Symptoms and *DSM-IV* Hyperactive–Impulsive Symptoms), the high EL group obtained significantly higher scores than the low EL group, both in inattention (21 vs. 16) and hyperactivity (19 vs. 12). Median scores in the WURS (62 vs. 45 for high and low EL, respectively) and the ADHD-RS (37 vs. 27 for high and low EL, respectively)

were significantly higher in the high EL group, indicating more symptoms in childhood and higher severity of symptoms in adulthood, respectively. SDS scores were higher in all three domains in the high EL group: SDS 1: 8 vs. 7; SDS 2: 7 vs. 5; SDS 3: 8 vs. 6, respectively, for the high EL and low EL group. Finally, psychiatric comorbidities were more frequent in the high EL group (60.1 vs. 40.9%, for high and low EL, respectively). Past episodes of mood, anxiety, and SUD were also more frequent in the high EL group (23.3 vs. 18.1% for high and low EL, respectively; see Table 1). All p s were at the .001 level.

Table 2 shows scores on the neuropsychological tests. The ADHD group with high EL obtained significantly lower scaled scores in Block Design, Digit Span, Letter and Number Sequencing, and Symbol Search, as well as significant deficits in Visual Memory and in the TMT Part B. There were no group differences in the CVLT-II scores. Regarding the CPT-II, patients in the high EL group made more omission and commission errors and obtained significantly lower hit reaction times than patients in the low EL group. Standard error variability, detectability, and perseverations were significantly higher in the high EL group.

Logistic Regression Model

A multivariate logistic regression was performed to analyze the relationship between neuropsychological variables and the CAARS EL factor outcome. To control for possible covariates, variables (clinical and sociodemographic) which were significant at univariate levels and were considered clinically relevant were included in the final model. These variables were gender, inattention, and hyperactivity scores, and psychiatric comorbidities.

Of the neuropsychological tests, variables that were significant at univariate levels were tested to be included in the final model based on a LRT. Those obtaining a p value $< .1$ in LRT and thus considered for the final model were scaled scores in Block Design, Digit Span, Symbol Search, and Letter and Number Sequencing; Visual Memory 1 and 2, TMT Part B (t score), and t scores of the following items of the CPT: commissions (cpt-2), hit reaction time (cpt-3), detectability (cpt-6). The model with the best fit contained seven variables, but only five of these (gender [female], inattention, hyperactivity, psychiatric comorbidities, and commission errors) contributed significantly to the model (see Table 3).

Supplementary Material

A linear regression model for EL is presented in supplementary material. Overall conclusions did not differ from the categorical approach.

Table 1. Demographic and Clinical Variables: Entire Sample and Comparison of High EL Group and Low EL Group.

	Entire sample, n = 812	High EL group (EL ≥ 12), n = 262	Low EL group (EL < 12), n = 550	
Qualitative variables	n (%)	n (%)	n (%)	p
Gender				<.001
Male	532 (65.5)	148 (56.5)	384 (69.8)	
Female	280 (34.5)	114 (43.5)	166 (30.2)	
ADHD subtype				<.001
Inattentive	336 (41.3)	70 (26.7)	265 (48.2)	
Hyperactive	29 (3.6)	7 (2.7)	22 (4.0)	
Combined	447 (55.1)	185 (70.6)	263 (47.8)	
Psychiatric comorbidities				<.001
Yes	386 (47.6)	157 (60.1)	225 (40.9)	
Past mood/anxiety/SUD	195 (24.0)	61 (23.3)	100 (18.1)	
No	231 (28.4)	44 (16.6)	225 (41)	
Type of other disorders ^a				
Mood disorder	325 (40.0)	123 (46.8)	200 (36.4)	.024
Anxiety disorders	315 (38.8)	127 (48.3)	186 (33.8)	<.001
SUD	263 (32.4)	104 (39.8)	157 (28.5)	.016
Personality disorder	85 (10.4)	42 (16.2)	42 (7.6)	<.001
Oppositional defiant disorder	149 (18.4)	80 (30.5)	70 (12.7)	<.001
Quantitative variables	M (SD)	M (SD)	M (SD)	
Age	33 [23, 41]	33 [23, 41]	31 [20, 40]	.062
Age at consulting ADHD	27.0 [16.0, 39.0]	30 [17.5, 39.9]	26 [15.0, 39.0]	.057
Age initiation of ADHD treatment	20.0 [6.00, 35.0]	25.0 [8.00, 38.0]	18 [5.00, 34.00]	.004
Inattention score	17.5 [14.00, 21.00]	21 [17.00, 24.00]	16 [12.00, 20.00]	<.001
Hyperactivity score	14 [9.00, 19.00]	19 [15.00, 22.00]	12 [8.00, 16.00]	<.001
ADHD-RS	30 [23, 28]	37 [30, 43]	27 [20, 34]	<.001
WURS	49 [37, 63]	62 [47, 72]	45 [35, 56]	<.001
Seeham Disability Scale				
SDS_1 (work)	7.00 [5.00, 8.00]	8.00 [6.00, 9.00]	7.00 [5.00, 8.00]	<.001
SDS_2 (social)	6.00 [4.00, 7.00]	7.00 [5.00, 8.00]	5.00 [3.00, 7.00]	<.001
SDS_3 (family life)	7.00 [5.00, 8.00]	8.00 [6.00, 9.00]	6.00 [5.00, 8.00]	<.001

Note. EL = emotional lability; SUD = substance use disorder; RS = Rating Scale; WURS = Wender Utah Rating Scale; SDS = Sheehan Disability Scale.

^aThe frequencies shown represent presence of the disorders.

Table 2. Neuropsychological Test Scores.

Test	All	High EL group	Low EL group	p
WAIS-IIIb^a				
Vocabulary	10.0 [9.00, 12.0]	10.0 [9.00, 12.0]	10.0 [9.00, 12.0]	.095
Block design	11.0 [8.00, 13.0]	10.0 [8.00, 12.0]	11.0 [9.00, 13.0]	.008
Arithmetic	9.00 [6.00, 11.0]	8.00 [6.00, 11.0]	9.00 [6.00, 11.0]	.143
Digits span	9.00 [7.00, 11.0]	9.00 [7.00, 11.0]	9.50 [8.00, 11.0]	.004
Symbol search	11.0 [9.00, 13.0]	10.0 [8.00, 13.0]	11.0 [9.00, 13.0]	.023
Letters and numbers	9.00 [7.00, 11.0]	9.00 [7.00, 11.0]	9.00 [8.00, 11.0]	.006
CVLT^b				
Short-delay free recall	10.0 [8.00, 12.0]	10.0 [8.00, 12.0]	10.0 [8.00, 13.0]	.997
Short delay cued recall	12.0 [10.0, 14.0]	12.0 [10.0, 13.0]	12.0 [10.0, 14.0]	.557
Long delay free recall	11.0 [9.00, 13.0]	11.0 [8.75, 13.0]	11.0 [9.00, 13.0]	.283
Long delay cued recall	12.0 [10.0, 14.0]	12.0 [9.00, 14.0]	12.0 [10.0, 14.0]	.320

(continued)

Table 2. (continued)

Test	All	High EL group	Low EL group	<i>p</i>
Total correct	42.0 [40.0, 43.0]	42.0 [40.0, 43.0]	42.0 [40.0, 43.0]	.506
Total incorrect	2.00 [1.00, 4.00]	2.00 [1.00, 4.00]	2.00 [1.00, 4.00]	.520
Omissions	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	.388
WMS-R Verbal Memory ^b				
Verbal memory 1	20.5 [16.5, 24.4]	20.5 [15.5, 24.0]	20.0 [16.5, 24.5]	.514
Verbal memory 2	15.0 [11.5, 19.5]	15.5 [11.0, 19.5]	15.0 [11.5, 19.5]	.595
WMS-R Visual Memory ^b				
Visual memory 1	36.0 [33.0, 38.0]	35.0 [32.0, 37.2]	36.0 [33.0, 38.0]	.004
Visual memory 2	31.0 [26.0, 35.0]	29.0 [24.0, 35.0]	31.0 [27.0, 36.0]	.001
Trail Making Test ^c				
A	53.0 [47.0, 60.0]	53.0 [47.0, 60.0]	53.0 [50.0, 60.0]	.082
B	50.0 [47.0, 57.0]	50.0 [43.0, 57.0]	50.0 [47.0, 57.0]	.032
CPT-II ^c				
Omissions	48.8 [43.9, 58.1]	50.5 [45.4, 62.0]	47.3 [43.9, 55.4]	.001
Commissions	53.6 [47.0, 61.3]	56.6 [50.5, 64.0]	52.0 [45.7, 59.9]	<.001
Hit RT	49.9 [42.8, 57.1]	48.0 [41.8, 55.3]	50.8 [43.0, 58.2]	.004
Hit RT SE	54.0 [46.2, 63.0]	55.1 [47.9, 63.6]	53.3 [45.4, 62.3]	.054
Variability	53.6 [46.7, 61.6]	55.4 [48.4, 63.9]	52.4 [46.1, 60.6]	.001
<i>d'</i>	54.6 [49.1, 59.3]	56.4 [51.8, 60.6]	53.7 [47.8, 58.3]	<.001
B	46.7 [44.5, 49.4]	46.9 [44.8, 49.4]	46.6 [44.4, 49.6]	.697
Perseverations	46.8 [45.8, 63.2]	46.8 [45.8, 66.9]	45.9 [45.3, 57.3]	<.001
Hit RT Block Change	49.7 [44.2, 56.8]	49.7 [44.1, 57.4]	49.7 [44.4, 56.1]	.759
Hit SE Block Change	51.5 [44.9, 59.9]	52.1 [44.9, 61.1]	51.4 [44.9, 59.5]	.61
Hit RT ISI Change	50.6 [43.5, 58.9]	51.3 [43.2, 60.9]	50.0 [43.6, 58.3]	.507
Hit SE ISI Change	49.9 [43.2, 57.5]	49.4 [42.6, 58.1]	50.1 [43.3, 57.5]	.556

Note. WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale-III; CVLT = California Verbal Learning Test; WMS-R = Wechsler Memory Scale-Revised; CPT-II = Continuous Performance Test-II; RT = Reaction Time; ISI = Interstimulus Interval.

^aScalar scores.

^bDirect scores.

^ct scores.

Table 3. Logistic Regression Model for Emotional Lability in Adults With ADHD.

	OR	Lower CI	Upper CI	<i>p</i>
Gender (female)	1.61	1.09	2.36	.02
Inattention score	1.13	1.08	1.17	.00
Hyperactivity score	1.14	1.10	1.18	.00
Psychiatric Comorbidities (yes) ^a	2.01	1.27	3.20	.00
Psychiatric Comorbidities (Past mood/anxiety/SUD) ^a	1.31	0.76	2.26	.33
Commissions	1.02	1.00	1.04	.02
Visual Memory 2	0.98	0.96	1.00	.12

Note. OR = odds ratio; CI = confidence interval.

^aComorbidity (No) is the reference category.

Discussion

EL symptoms in children and adults with ADHD are common (Banaschewski et al., 2012; Shaw et al., 2014). In addition, EL has been highlighted as a significant contributor to the functional impairment in youth and adults with ADHD (Barkley & Fischer, 2010; Biederman, Spencer, Petty, et al., 2012; Bunford et al., 2018; Sobanski et al., 2010). EL may

increase the severity of ADHD symptomatology as well as comorbid disorders (Bunford et al., 2015; Corbisiero et al., 2013; Shaw et al., 2014) and it is associated with ADHD persistence and lower quality of life (Barkley & Fischer, 2010; Skirrow & Asherson, 2013; Surman et al., 2015). The nature of the relationship between EL and ADHD is still unclear but could be related to neurobiological processes that influence both sets of symptoms.

The main aim of the present study was to examine the extent to which neuropsychological performance parameters implicated in ADHD might mediate its relationship with EL. Significant clinical variables previously related to EL were also considered. Differences in sociodemographic and clinical features in ADHD adult patients with a range of EL symptoms were also analyzed. Although statistical differences were found in the descriptive analysis, our results failed to support the hypothesis that neuropsychological deficits predict EL in adults with ADHD, which is in accordance with the study of Surman et al. (2015).

Our results regarding sociodemographic and clinical features are consistent with previous literature. According to prevalence rates, 32.3% of the total sample met the criteria for high EL in adulthood which is in line with previous studies showing prevalence rates of EL symptoms in adult ADHD patients ranging from 30% to 70% (Able et al., 2007; Barkley & Fischer, 2010; Childress & Sallee, 2015; Reimherr et al., 2005; Reimherr et al., 2007; Retz et al., 2012; Shaw et al., 2014; Surman et al., 2013). Male sex was predominant in both groups; however, the proportion of females was higher in the high EL compared with the control group (Becker et al., 2006; Bunford et al., 2018; Retz et al., 2012; Vidal et al., 2014). Similar to prior studies, poorer functional outcome with greater impairments in important life domains—work/school, social and family life—was found in adults presenting with high EL symptomatology (Barkley, 2010; Bunford et al., 2018; Reimherr et al., 2005; Surman et al., 2013; Vidal et al., 2014). Patients in the high EL group also showed higher rates of all comorbid disorders, in line with prior investigations that also reported higher rates in the group with EL (Anastopoulos et al., 2011; Biederman, Spencer, Lomedico, et al., 2012; Reimherr et al., 2005; Reimherr et al., 2007; Robison et al., 2008; Skirrow, McLoughlin, Kuntsi, & Asherson, 2009; Surman et al., 2013). Finally, patients in the high EL group showed higher scores than the low EL group in inattention, hyperactivity, the ADHD-RS, and the WURS, suggesting that EL can contribute or is related to a more severe form of the disorder, which is more likely to persist from childhood to adulthood (Gisbert et al., 2018; Skirrow & Asherson, 2013).

According to neuropsychological evaluations, the high EL group obtained significantly lower scores in Digit Span and Letter and Number Sequencing, indicating major difficulties in working memory, as well as lower scores in Symbol Search, which is related to processing speed. In the TMT, patients in the higher EL group obtained lower scores in Part B, reflecting their deficit in higher level cognitive skills such as mental flexibility.

Lower scores in visual memory were also obtained by this group. Finally, regarding the CPT-II, patients in the high EL group obtained significantly higher scores in omissions, commissions, and perseverations, which could reflect

inattention and deficits in inhibitory control. This group obtained a lower hit reaction time, which could be related to slower processing speed, and it showed higher standard error variability, indicating more inconsistency in speed response. Detectability was significantly higher in the high EL group. No group differences were found in CVLT-II. Although statistical differences were found at univariate levels, these were very small and, thus, probably had no clear implications at the clinical level. Furthermore, when the effect of ADHD symptoms, comorbidities, and gender was taken into account, the influence of the neuropsychological parameters disappeared entirely, with the exception of commissions. These results suggest that neuropsychologically identified impairments may not be a major contributor to the manifestation of EL.

Our findings are consistent with recent results reporting that altered EFs do not account for the link between deficient emotional self-regulation and ADHD in adults (Surman et al., 2015).

Moreover, a meta-analysis (Boonstra, Oosterlaan, Sergeant, & Buitelaar, 2005) that analyzed EFs in ADHD patients calls into question models of ADHD that depend heavily on EF for their explanatory power, such as the model by Barkley (Barkley, 1997), because they find no differences between EF and non-EF in ADHD patients. In accordance with this, longitudinal studies of ADHD show dissociation of EFs from ADHD status in adulthood, suggesting that deficits in processes indexed by cognitive/neural EF functions are not required for maintenance of ADHD in adults (Cheung et al., 2016; Van Lieshout, Luman, Buitelaar, Rommelse, & Oosterlaan, 2013). These results raise doubts about the current emphasis on EF research in ADHD, which needs some important methodological changes before we can decide in favor of or against the EF hypothesis of ADHD.

We must also highlight that the relationship between ADHD and EL could be associated with processes not tested in our research such as those related to amygdala dysregulation. In this context, Hulvershorn et al. (2014) showed that deficits in emotion regulation were associated with altered amygdala-cortical intrinsic functional connectivity in children with ADHD and a range of EL. In the same line, a recent cross-sectional mega-analysis of subcortical brain volume differences in ADHD patients (children and adults) and controls showed the largest effect size in the amygdala volume, linking this region to the emotion regulation problems found in ADHD population (Hoogman et al., 2017).

The findings of this study should be interpreted with caution, considering a number of limitations that have been identified. First, we focused on self-report measures of EL, and there are limitations to the psychiatric symptoms that individuals can correctly identify in themselves. Therefore, future research should incorporate more thorough and objective measures of this construct. However, there is

evidence that adults with ADHD are reliable informants of symptomatology (Kooij et al., 2008). Second, for studies of emotional difficulties, the EL subscale of the CAARS is a good measure of EL in patients with ADHD (Rösler et al., 2010), but more specific scales of emotional reactivity would have been useful. A consensus on how to measure EL is needed, as there is still no gold standard. Finally, the present data were obtained with a primarily Caucasian sample. Therefore, replication of our findings with samples of varying ethnicity is important for the generalizability of the effects obtained.

Despite these considerations, the large sample of our study is a strong point. Our results seem to confirm findings of prior studies suggesting that neuropsychological deficits do not appear to predict EL in ADHD patients. Therefore, alternative mechanisms need to be considered as factors explaining the association between ADHD and EL. Evidence suggests that more work evaluating dysregulation of the amygdala function or connectivity could help to clarify this association.

Acknowledgments

The statistical analysis was performed by the Statistics and Bioinformatics Unit of the Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR).

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: L.G. received travel awards (train tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Shire in the last 3 years. M. Corrales has no conflict of interest. V.R. received travel awards (train tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Shire in the last 3 years. R.B. has no conflict of interest. M.B. received travel awards (train tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Shire in the last 3 years. C.F. received travel awards (train tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Shire in the last 3 years. P.I. has no conflict of interest. M. Casas has received fees to give talks for Janssen-Cilag, Bristol-Mayers Squibb, Ferrer-Brainfarma, Pfizer, Reckitt-Benckiser, Lundbeck, Otsuka, Servier, Lilly, Shire, GSK, Rovi, and Adamed. He has received financial compensation for his participation as a member of the Janssen-Cilag, Lilly, Shire, Lundbeck, Otsuka, Ferrer, and Rovi board. J.A.R.Q. was on the speakers' bureau and/or acted as consultant for Eli-Lilly, Novartis, Shire, Lundbeck, Almirall, BGaze, and Rubió in the last 3 years. He also received travel awards (air tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Rubió, Shire, and Eli-Lilly. The ADHD Program chaired by him received unrestricted educational and research support from the following pharmaceutical companies in the last 3 years: Eli-Lilly, Lundbeck, Janssen-Cilag, Actelion, Shire, and Rubió. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the article apart from those disclosed.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This investigation was supported by Instituto de Salud Carlos III (PI12/01139, PI14/01700, PI15/01789, PI16/01505) and cofinanced by Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca-AGAUR, Generalitat de Catalunya (2014SGR1357, 2014SGR0932), the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP network: "ADHD across the lifespan"), and Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Spain. This project has also received funding from the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program under the grant agreements No. 667302 and 643051. This article reflects only the authors' views, and the European Union is not liable for any use that may be made of the information contained therein.

Supplementary Material

Supplementary material for this article is available online.

References

- Able, S. L., Johnston, J. A., Adler, L. A., & Swindle, R. W. (2007). Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD. *Psychological Medicine, 37*, 97-107. doi:10.1017/S0033291706008713
- Ahmed, S. P., Bittencourt-Hewitt, A., & Sebastian, C. L. (2015). Neurocognitive bases of emotion regulation development in adolescence. *Developmental Cognitive Neuroscience, 15*, 11-25. doi:10.1016/j.dcn.2015.07.006
- Amador-Campos, J. A., Gómez-Benito, J., & Ramos-Quiroga, J. A. (2014). The Conners' Adult ADHD Rating Scales—Short self-report and observer forms: Psychometric properties of the Catalan version. *Journal of Attention Disorders, 18*, 671-679. doi:10.1177/1087054712446831
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- Anastopoulos, A. D., Smith, T. F., Garrett, M. E., Morrissey-Kane, E., Schatz, N. K., Sommer, J. L., . . . Ashley-Koch, A. (2011). Self-regulation of emotion, functional impairment, and comorbidity among children with AD/HD. *Journal of Attention Disorders, 15*, 583-592. doi:10.1177/1087054710370567
- Banaschewski, T., Jennen-Steinmetz, C., Brandeis, D., Buitelaar, J. K., Kuntsi, J., Poustka, L., . . . Asherson, P. (2012). Neuropsychological correlates of emotional lability in children with ADHD. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, 53*, 1139-1148. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02596.x
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin, 121*, 65-94. doi:10.1037/0033-2909.121.1.65
- Barkley, R. A. (2010). Deficient emotional self-regulation: A core component of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of ADHD and Related Disorders, 1*(2), 5-37.
- Barkley, R. A., & Fischer, M. (2010). The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 49*, 503-513.

- Becker, A., Steinhausen, H. C., Baldrsson, G., Dalsgaard, S., Lorenzo, M. J., Ralston, S. J., . . . Vlasveld, L. (2006). Psychopathological screening of children with ADHD: Strengths and difficulties questionnaire in a pan-European study. *European Child & Adolescent Psychiatry, 15*(Suppl. 1), i56-i62. doi:10.1007/s00787-006-1008-7
- Biederman, J., Petty, C. R., Day, H., Goldin, R. L., Spencer, T., Faraone, S. V., . . . Wozniak, J. (2012). Severity of the aggression/anxiety-depression/attention child behavior checklist profile discriminates between different levels of deficits in emotional regulation in youth with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 33*, 236-243. doi:10.1097/DBP.0b013e3182475267
- Biederman, J., Petty, C. R., Woodworth, K. Y., Lomedico, A., Hyder, L. L., & Faraone, S. V. (2012). Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled 16-year follow-up study. *The Journal of Clinical Psychiatry, 73*, 941-950. doi:10.4088/JCP.11m07529
- Biederman, J., Spencer, T., Lomedico, A., Day, H., Petty, C. R., & Faraone, S. V. (2012). Deficient emotional self-regulation and pediatric attention deficit hyperactivity disorder: A family risk analysis. *Psychological Medicine, 42*, 639-646. doi:10.1017/S0033291711001644
- Biederman, J., Spencer, T., Petty, C. R., Hyder, L. L., O'Connor, K. B., Surman, C. B., & Faraone, S. (2012). Longitudinal course of deficient emotional self-regulation CBCL profile in youth with ADHD: Prospective controlled study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 8*, 267-276. doi:10.2147/NDT.S29670
- Boonstra, A. M., Oosterlaan, J., Sergeant, J. A., & Buitelaar, J. K. (2005). Executive functioning in adult ADHD: A meta-analytic review. *Psychological Medicine, 35*, 1097-1108. doi:10.1017/S003329170500499X
- Brotman, M. A., Schmajuk, M., Rich, B. A., Dickstein, D. P., Guyer, A. E., Costello, E. J., . . . Leibenluft, E. (2006). Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biological Psychiatry, 60*, 991-997. doi:10.1016/j.biopsych.2006.08.042
- Bunford, N., Evans, S. W., & Langberg, J. M. (2018). Emotion dysregulation is associated with social impairment among young adolescents with ADHD. *Journal of Attention Disorders, 22*, 66-82. doi:10.1177/1087054714527793
- Bunford, N., Evans, S. W., & Wymbs, F. (2015). ADHD and emotion dysregulation among children and adolescents. *Clinical Child and Family Psychology Review, 18*, 185-217. doi:10.1007/s10567-015-0187-5
- Cheung, C. H. M., Rijdsdijk, F., McLoughlin, G., Brandeis, D., Banaschewski, T., Asherson, P., & Kuntsi, J. (2016). Cognitive and neurophysiological markers of ADHD persistence and remission. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 208*, 548-555. doi:10.1192/bjp.bp.114.145185
- Childress, A. C., & Sallee, F. R. (2015). Emotional lability in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: Impact of pharmacotherapy. *CNS Drugs, 29*, 683-693. doi:10.1007/s40263-015-0264-9
- Conners, C. K. (2004). *Conners' Continuous Performance Test* (2nd ed.). Toronto, Ontario, Canada: Multi-Health Systems.
- Conners, C. K., Erhardt, D., & Sparrow, E. P. (1999). *Conners Adult ADHD Rating Scales*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems.
- Corbisiero, S., Stieglitz, R.-D., Retz, W., & Rösler, M. (2013). Is emotional dysregulation part of the psychopathology of ADHD in adults? *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders, 5*, 83-92. doi:10.1007/s12402-012-0097-z
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning Test—Second edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Dupaul, G. J., Power, T. J., Anastopoulos, A. D., & Reid, R. (2006). ADHD Rating Scale-IV: Checklists, norms, and clinical interpretation. *Journal of Psychoeducational Assessment, 24*, 172-178. doi:10.1177/0734282905285792
- Epstein, J. N., Johnson, D. E., & Conners, C. K. (2001). *Conners' adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems.
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., . . . Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers, 1*, Article 15020. doi:10.1038/nrdp.2015.20
- First, M. B., Gibbon, M., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., & Benjamin, L. S. (1997). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders, (SCID-II)*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1996). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Gisbert, L., Richarte, V., Corrales, M., Ibáñez, P., Bosch, R., Casas, M., & Ramos-Quiroga, J. A. (2018). The impact of emotional lability symptoms during childhood in adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders, 22*, 581-590. doi:10.1177/1087054717719534
- Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schwen, L. S. J., . . . Franke, B. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: A cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry, 4*, 310-319. doi:10.1016/S2215-0366(17)30049-4
- Hulvershorn, L. A., Mennes, M., Castellanos, F. X., Di Martino, A., Milham, M. P., Hummer, T. A., & Roy, A. K. (2014). Abnormal amygdala functional connectivity associated with emotional lability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 53*, 351-361. doi:10.1016/j.jaac.2013.11.012
- Kooij, S. J. J., Boonstra, A. M., Swinkels, S. H. N., Bekker, E. M., De Noord, I., & Buitelaar, J. K. (2008). Reliability, validity, and utility of instruments for self-report and informant report concerning symptoms of ADHD in adult patients. *Journal of Attention Disorders, 11*, 445-458. doi:10.1177/1087054707299367
- Melnick, S. M., & Hinshaw, S. P. (2000). Emotion regulation and parenting in AD/HD and comparison boys: Linkages with social behaviors and peer preference. *Journal of Abnormal Child Psychology, 28*, 73-86. doi:10.1023/A:1005174102794
- Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Richarte, V., Valero, S., Gómez-Barros, N., Nogueira, M., . . . Casas, M. (2012). Criterion

- and concurrent validity of Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) Spanish version. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, 5, 229-235. doi:10.1016/j.rpsm.2012.05.004
- Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Strong, R. E., Hedges, D. W., Adler, L., Spencer, T. J., . . . Soni, P. (2005). Emotional dysregulation in adult ADHD and response to atomoxetine. *Biological Psychiatry*, 58, 125-131. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.040
- Reimherr, F. W., Williams, E. D., Strong, R. E., Mestas, R., Soni, P., & Marchant, B. K. (2007). A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 93-101. doi:10.4088/jcp.v68n0113
- Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test: Manual for administration and scoring*. Tuscon, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Retz, W., Stieglitz, R.-D., Corbisiero, S., Retz-Junginger, P., & Rösler, M. (2012). Emotional dysregulation in adult ADHD: What is the empirical evidence? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 12, 1241-1251. doi:10.1586/ern.12.109
- Robison, R. J., Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Faraone, S. V., Adler, L. A., & West, S. A. (2008). Gender differences in 2 clinical trials of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A retrospective data analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 213-221. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18211131>
- Rösler, M., Retz, W., Fischer, R., Ose, C., Alm, B., Deckert, J., . . . Ammer, R. (2010). Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 11, 709-718. doi:10.3109/15622971003624197
- Shaw, P., Stringaris, A., Nigg, J., & Leibenluft, E. (2014). Emotional dysregulation and attention-deficit/hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 171, 276-293. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13070966
- Sheehan, D. V., Harnett-Sheehan, K., & Raj, B. A. (1996). The measurement of disability. *International Clinical Psychopharmacology*, 11, 89-95. doi:10.1097/00004850-199606003-00015
- Sjöwall, D., Roth, L., Lindqvist, S., & Thorell, L. B. (2013). Multiple deficits in ADHD: Executive dysfunction, delay aversion, reaction time variability, and emotional deficits. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 54, 619-627. doi:10.1111/jcpp.12006
- Skirrow, C., & Asherson, P. (2013). Emotional lability, comorbidity and impairment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Affective Disorders*, 147, 80-86. doi:10.1016/j.jad.2012.10.011
- Skirrow, C., McLoughlin, G., Kuntsi, J., & Asherson, P. (2009). Behavioral, neurocognitive and treatment overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and mood instability. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9, 489-503. doi:10.1586/ern.09.2
- Sobanski, E., Banaschewski, T., Asherson, P., Buitelaar, J., Chen, W., Franke, B., . . . Faraone, S. V. (2010). Emotional lability in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Clinical correlates and familial prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 51, 915-923. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02217.x
- Spencer, T. J., Faraone, S. V., Surman, C. B. H., Petty, C., Clarke, A., Batchelder, H., . . . Biederman, J. (2011). Toward defining deficient emotional self-regulation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder using the Child Behavior Checklist: A controlled study. *Postgraduate Medicine*, 123(5), 50-59. doi:10.3810/pgm.2011.09.2459
- Surman, C. B. H., Biederman, J., Spencer, T., Miller, C. A., McDermott, K. M., & Faraone, S. V. (2013). Understanding deficient emotional self-regulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: A controlled study. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 5, 273-281. doi:10.1007/s12402-012-0100-8
- Surman, C. B. H., Biederman, J., Spencer, T., Miller, C. A., Petty, C. R., & Faraone, S. V. (2015). Neuropsychological deficits are not predictive of deficient emotional self-regulation in adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 19, 1046-1053. doi:10.1177/1087054713476548
- Surman, C. B. H., Biederman, J., Spencer, T., Yorks, D., Miller, C. A., Petty, C. R., & Faraone, S. V. (2011). Deficient emotional self-regulation and adult attention deficit hyperactivity disorder: A family risk analysis. *American Journal of Psychiatry*, 168, 617-623. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10081172
- Van Lieshout, M., Luman, M., Buitelaar, J., Rommelse, N. N. J., & Oosterlaan, J. (2013). Does neurocognitive functioning predict future or persistence of ADHD? A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 33, 539-560. doi:10.1016/j.cpr.2013.02.003
- Vidal, R., Valero, S., Nogueira, M., Palomar, G., Corrales, M., Richarte, V., . . . Ramos-Quiroga, J. A. (2014). Emotional lability: The discriminative value in the diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder in adults. *Comprehensive Psychiatry*, 55, 1712-1719. doi:10.1016/j.comppsy.2014.07.001
- Walcott, C. M., & Landau, S. (2004). The relation between disinhibition and emotion regulation in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 33, 772-782. doi:10.1207/s15374424jccp3304_12
- Ward, M. F., Wender, P. H., & Reimherr, F. W. (1993). The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 885-890. doi:10.1176/ajp.150.6.885
- Wechsler, D. (1981). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised* (3rd ed.). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale-Revised manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Author Biographies

Laura Gisbert, MD, is a psychiatrist of the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University Hospital. Her research interests include the study of ADHD across the life span.

Vanesa Richarte, MD, is a psychiatrist of the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University Hospital. Her research interests include the study of ADHD across the life span.

Montserrat Corrales is a psychologist of the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University Hospital. Her research interests include the study of ADHD across the life span.

Pol Ibáñez is the data manager of the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University Hospital.

Rosa Bosch is a psychologist of Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University Hospital. Her research interests include the study of ADHD across the life span.

Mariano Bellina, MD, is a psychiatrist of the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron Institut de Recerca. His research interests include the study of ADHD across the life span.

Christian Fadeuilhe, MD, is a psychiatrist of the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University Hospital. His research interests include the study of ADHD across the life span.

Miquel Casas, MD, PhD, is a full professor of the Department of Psychiatry and Legal Medicine at the Universitat Autònoma de Barcelona, Spain, and Head of the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron Institut de Recerca. His research interests include the study of ADHD.

Josep Antoni Ramos-Quiroga, MD, PhD, is an associate professor of the Department of Psychiatry and Legal Medicine at the Universitat Autònoma de Barcelona, Spain, and Head of the Department of Psychiatry at the Vall d'Hebron University Hospital. His research interests include the study of ADHD across the life span.

3. Estudi 3. Genome-wide analysis of emotional lability in adult attention deficit hyperactivity disorder

3.1 Referència

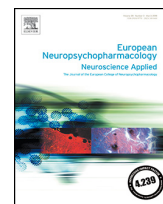
Gisbert L, Vilar L, Rovira P, Sánchez-Mora C, Pagerols M, Garcia-Martínez I, Richarte V, Corrales M, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Soler Artigas M, Ribasés M. Genome-wide analysis of emotional lability in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *European Neuropsychopharmacology*. 2019 Jun;29(6):795-802. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.04.004.

3.2 Resum

La LE està fortament associada amb el TDAH, representa una font important de deteriorament i prediu un pitjor pronòstic clínic en els pacients amb TDAH. Donat que no s'han descrit gens específics en la co-ocurrència de les dues condicions, vàrem realitzar un GWAS en LE en 563 individus adults amb TDAH. Tot i no obtenir resultats significatius a escala genòmica, els resultats varen destacar gens relacionats amb la neurotransmissió, la funció cognitiva i un ampli ventall de trastorns psiquiàtrics que tenen la LE com a característica en comú. En una segona fase, vàrem construir un PRS basant-nos en les dades de LE del UK Biobank i vam avaluar la seva associació amb la LE en la nostra cohort clínic de TDAH per provar si la LE en una mostra clínic de subjectes amb TDAH i en la població general comparteixen una càrrega genètica comuna. Tot i sense ser significatiu, vàrem detectar tendències preliminars d'associació entre el PRS basat en la inestabilitat de l'humor de la mostra del UK Biobank i la LE en la nostra cohort clínic de TDAH. Tot i que no concloents, aquests resultats estan en línia amb estudis previs que suggereixen la disregulació emocional com un constructe transdiagnòstic i destaquen la necessitat d'investigacions futures per a aclarir la base genètica de la LE en el TDAH i en els trastorns psiquiàtrics comòrbids.



ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro


SHORT COMMUNICATION

Genome-wide analysis of emotional lability in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

Laura Gisbert^{a,b,c,1}, Laura Vilar^{a,d,1}, Paula Rovira^{a,d},
 Cristina Sánchez-Mora^{a,b,d}, Mireia Pagerols^{a,d},
 Iris Garcia-Martínez^{a,d,e}, Vanesa Richarte^{a,b,c},
 Montserrat Corrales^{a,b,c}, Miguel Casas^{a,b,c,d},
 Josep Antoni Ramos-Quiroga^{a,b,c,d}, María Soler Artigas^{a,b,d,*},
 Marta Ribasés^{a,b,d,*}

^aDepartment of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^bBiomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Madrid, Spain

^cDepartment of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^dPsychiatric Genetics Unit, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^eGrup de Coagulopaties Congènites, Banc de Sang i Teixits, Barcelona, Catalonia, Spain

Received 31 July 2018; received in revised form 11 March 2019; accepted 23 April 2019

Available online xxx

KEYWORDS

ADHD;
 Adult;
 Genetics;
 GWAS;
 Emotional lability

Abstract

Emotional lability is strongly associated with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), represents a major source of impairment and predicts poor clinical outcome in ADHD. Given that no specific genes with a role in the co-occurrence of both conditions have been described, we conducted a GWAS of emotional lability in 563 adults with ADHD. Despite not reaching genome-wide significance, the results highlighted genes related with neurotransmission, cognitive function and a wide range of psychiatric disorders that have emotional lability as common clinical feature. By constructing polygenic risk scores on mood instability in the UK Biobank sample and assessing their association with emotional lability in our clinical dataset, we found

* Corresponding authors at: Psychiatric Genetics Unit, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain.

E-mail addresses: maria.soler@vhir.org (M. Soler Artigas), marta.ribases@vhir.org (M. Ribasés).

¹These authors contributed equally to this work.

suggestive evidence of common genetic variation contributing to emotional lability in general population and in clinically diagnosed ADHD. Although not conclusive, these tentative results are in agreement with previous studies that suggest emotion dysregulation as a transdiagnostic construct and highlight the need for further investigation to disentangle the genetic basis of mood instability in ADHD and co-occurring psychiatric disorders.

© 2019 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

1. Introduction

Emotional lability, also known as mood instability, emotional impulsivity, emotional dysregulation, emotional impulsiveness, affective lability, mood lability and deficient emotional self-regulation, is a common clinical feature of a range of psychiatric disorders including major depressive disorder, bipolar disorder, borderline personality disorder or Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (Childress and Sallee, 2015). Particularly, ADHD diagnostic criteria currently recognizes symptoms of emotional lability as an associated feature of ADHD (Merwood et al., 2014), although the extent of the phenotypic and etiologic associations between emotional lability and symptoms of hyperactivity-impulsivity or inattention remains unclear.

The prevalence of emotional lability symptoms is about 25–45% in children and between 30% and 70% in adults with ADHD (Childress and Sallee, 2015). Moreover, emotional lability has been highlighted as a contributor to the functional impairment in youth and adults with ADHD, it may increase the severity of ADHD symptomatology as well as comorbid disorders and is associated with ADHD persistence and lower quality of life (Shaw et al., 2014).

The nature of the relationship between emotional lability and ADHD is still unclear. Converging evidence in twin and family studies support significant genetic overlap between emotional dysregulation and ADHD symptoms and higher risk of emotional lability in family members of ADHD subjects (Merwood et al., 2014; Riglin et al., 2017). These results are in line with the association between ADHD polygenic risk scores and early-life irritability found in a population-based cohort and in an ADHD clinical sample (Riglin et al., 2017). Pharmacological studies also document a concomitant decline in symptoms of hyperactivity-impulsivity, inattention, and emotional lability in response to methylphenidate and atomoxetine in adults (Marchant et al., 2011). All this evidence suggests that emotional lability and ADHD may arise as a result of a common etiology, point to emotional lability as etiologically relevant to the core ADHD phenotype and support that it may be targeted in clinical intervention (Merwood et al., 2014).

Although ADHD has been the focus of considerable genetic research, to date there is little work focused on the genetic underpinnings of emotional lability or on the genetic basis of the link between them. Both conditions have a complex genetic architecture, with heritability estimates of 74% (Faraone and Larsson, 2018) and 25% (Coccaro et al., 2012) for ADHD and emotional lability, respectively, but the role of specific genes remains still unclear. Although each of the associated variants appears to account for a relatively small proportion of the variance in both traits, SNPs were estimated to account for 10–28% of the heritability of ADHD

(Demontis et al., 2019) and 8% of the heritability of mood instability (Ward et al., 2017).

Genetic research on ADHD or emotional lability has mainly focused on common variants through candidate gene or genome-wide association studies. A very recent GWAS meta-analysis in 20,183 ADHD cases and 35,191 controls reported 12 genome-wide significant loci including genes involved in neurodevelopmental processes and evolutionarily conserved genomic regions. Two GWAS on emotional lability have been run so far. The first one identified a genome-wide significant association between the interleukin receptor 2A gene, *IL2RA*, and emotion dysregulation in males, as well as enrichment for genes involved in different psychiatric disorders and in the calcium signaling pathway (Powers et al., 2016). Furthermore, Ward et al. (2017) conducted a GWAS on mood instability in 53,525 cases and 60,443 controls from the UK biobank which revealed four genome-wide significant loci and genetic correlation between mood instability and different psychiatric disorders.

Given that emotional lability is strongly associated with ADHD but no specific genes with a role in the co-occurrence of both conditions have been described, we conducted for the first time a GWAS of emotional lability in adults with ADHD to identify genes and biological pathways underlying this trait that represents a major source of impairment and predicts poor clinical outcome in ADHD.

2. Experimental procedures

2.1. Stage 1: GWAS of emotional lability in ADHD

2.1.1. Participants

The clinical sample comprised 563 adults of European ancestry (67% males; mean age = 33 years; SD = 10.5), who met ADHD diagnostic criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Exclusion criteria included mental retardation, schizophrenia or other psychotic disorders, symptoms of substance intoxication and withdrawal and neurological or systemic disorders that might explain ADHD symptoms. All subjects were evaluated at Hospital Universitari Vall d'Hebron of Barcelona (Spain) and diagnosis was blind to genotype. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of our Institution, all methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations, and written informed consent was obtained from all subjects before inclusion in the study.

2.1.2. Clinical assessment

The evaluation of the ADHD diagnosis was carried out with the Spanish version of the Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID parts I and II). Emotional lability was evaluated using the following items from the self-reported Conners' Adult ADHD Rating Scale-long version (CAARS-S:L): "I am irritable", "I have unpredictable moods", "Many things set me off easily", "I have a hot

temper/I lose patience easily”, “I still throw tantrums” and “I get frustrated easily”. Each item is scored on a four-point Likert scale ranging from 0 to 3 (0 = *not at all or never*; 1 = *just a little, once in a while*; 2 = *pretty much, often*; 3 = *very much, very frequently*). Mean score in the CAARS’ emotional lability subscale was 8.99 ranging from 0 to 18.

2.1.3. Genome-wide association study

Genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes by the salting-out procedure. Subjects were genotyped in three different waves using the Illumina HumanOmni1-Quad ($n = 355$), HumanOmni 2.5 ($n = 166$) and the PsychChip ($n = 42$) arrays. Pre-imputation quality control and principal components analysis were implemented with the Ricopili pipeline (<https://sites.google.com/a/broadinstitute.org/ricopili/>), and ancestry outliers were excluded. Genotype imputation was performed using the European population haplotypes of the 1000 Genomes Project Phase I as the reference panel for waves 1 and 2 and the 1000 Genomes Project Phase III for wave 3 (The 1000 Genomes Project Consortium, 2015). Individuals with >2% genotype missingness were removed, as well as SNPs with low call rate (<0.99), with minor allele frequency (MAF) <0.01, INFO score below 0.8 or failing the Hardy-Weinberg equilibrium test ($P < 1e-06$). Post-imputation best-guess genotype data from a total of 2,777,520 markers available in all three datasets were tested for association with emotional lability through proportional odds logistic regression using the function “polr”, from the “MASS” R package with the ologit-gwas script (<https://github.com/edm1/ologit-gwas>). Age, sex, genotyping waves, ADHD subtype, comorbid psychiatric disorders and the first five principal components were included as covariates. The quantile-quantile and manhattan plots were drawn using the qqman R package (<http://cran.r-project.org/web/packages/qqman>). Index SNPs were defined based on clumping of variants using the PLINK software with default settings ($p_1 = 0.0001$, $p_2 = 0.01$, $r^2 = 0.5$, $kb = 250$) (<https://www.cog-genomics.org/plink2/>). Annotation was performed in accordance with the Human hg19 genome build considering genes within a ± 10 kb distance from index SNPs. Locus Zoom interactive web-based visualization tool (<http://locuszoom.org/>) was used to generate regional plots of the top index SNP with a ± 2 Mb flanking distance.

2.1.4. Gene-based and gene-set analyses

The gene-based and gene-set association analyses were conducted using MAGMA (De Leeuw et al., 2015). Gene regions were defined as ± 10 kb for each gene according to the UCSC Genome Browser GRCh37/hg19 release (<https://genome.ucsc.edu/>) and used the 1000 Genomes Project Phase I dataset as reference panel to estimate patterns of LD for each locus (The 1000 Genomes Project Consortium, 2015). For the gene-set analysis the Gene Ontology (GO) and canonical pathways downloaded from MSigDB (<http://www.broadinstitute.org/gsea/msigdb>) were considered. Correction for multiple testing was applied using false discovery rate (FDR) with a threshold of 5% and 10,000 permutations in the gene-based and gene-set analyses, respectively.

2.2. Stage 2: polygenic risk score analysis based on UK Biobank mood instability GWAS

We generated Polygenic Risk Scores (PRSs) based on the results of the GWAS on mood instability, excluding individuals with psychiatric disorders, run in the UK Biobank sample (Ward et al., 2017) using the Polygenic Risk Score software (PRSice). Quantitative CAARS-S:L scores were dichotomised using a threshold of 12. A logistic regression model was applied to test whether PRS at multiple P -value thresholds predicted emotional lability in our ADHD cohort (“target population”). Age, sex, genotyping waves, ADHD subtype, comorbid

psychiatric disorders and the first five principal components were included as covariates and 10,000 permutations were computed at the best-fit P -value threshold to correct for multiple testing.

3. Results

In stage 1 of the study, and after individual and SNP standard quality control filtering, we conducted a GWAS of emotional lability considering 2,777,520 SNPs in a sample of 563 adults with ADHD. The quantile-quantile plot showed no departure from the null distribution of expected P -values, with a genomic inflation factor of $\lambda = 1.08$ (Supplementary Fig. 1).

None of the association signals at SNP or gene level exceeded the genome-wide threshold for significance, with the top hit at rs2165472 located 1.1 Mb upstream from the *LPHN3* gene on chromosome 4 ($P = 3.77e-06$; $B = 1.31$; $SE = 0.28$) (Fig. 1, Table 1). The gene-based association test showed 1016 genes associated with emotional lability ($P < 0.05$), with the top hit in *OR9A4* on chromosome 7 ($P = 1.72e-05$) (Table 1). No gene-set was found significant after multiple comparison correction, with a total of 262 GO terms nominally enriched in our gene set ($P < 0.05$) and “Intracellular Transport Particle” being the most significant one (GO:0030990, $P = 1.74e-04$) (Supplementary Table S1). Moreover, 64 canonical pathways were overrepresented in our gene set, with “Terpenoid Backbone Biosynthesis” ($P = 1.19e-03$) and “p75NTR recruits signaling complexes” ($P = 1.53e-03$) among the top signals (Supplementary Table S2).

In stage 2, we constructed PRSs based on mood instability data from the UK Biobank sample (Ward et al., 2017) and assessed their association with emotional lability in our ADHD clinical cohort to test whether emotional lability in a clinical sample of ADHD subjects and in the general population shares common genetic load. We found suggestive evidence of association between PRSs for emotional lability in the general population and emotional lability in clinical diagnosed ADHD, being the most predictive P -value threshold set at $P_T = 5e-05$ (corrected P -value = 0.078; Fig. 2), which explained 0.59% of the variation in emotional lability.

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study that investigates the genetic basis of emotional lability in adults with ADHD through a GWAS perspective. Despite not reaching genome-wide significance, our findings show tentative evidence for the involvement of genes relevant in the context of emotional lability, including, cell-substrate adhesion, neurotransmission signaling, neurological diseases and psychiatric disorders.

Emotional lability is a highly prevalent clinical feature in ADHD patients across the lifespan. Although it is not part of the current definition criteria for ADHD diagnosis, emotional dysregulation is present in a subset of patients and represents a major source of functional impairment and poor clinical outcome. About 40% of children and from 35% to 70% of adults with ADHD exhibit emotional dysregulation, with low frustration tolerance, quick anger and explosive

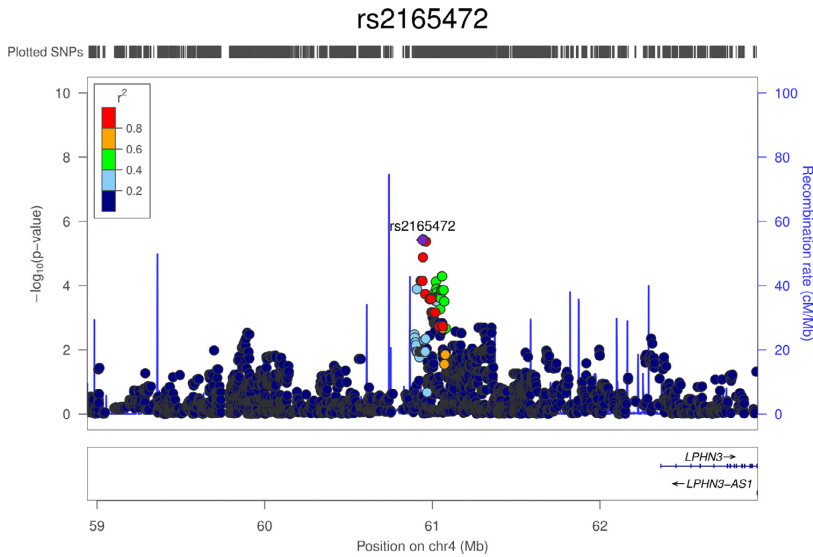


Fig. 1 Regional association plot of top index SNP identified in genome-wide association study and nearby genes.

behavior, regardless of other comorbidities (Shaw et al., 2014). Although the results of the present study suggest potential and interesting genes for emotional lability in ADHD subjects, whether ADHD with emotional dysregulation represents a distinct genetic group or both share a common genetic load remains unknown. The largest GWAS on mood instability performed so far using the UK Biobank sample showed no genetic correlation between both symptom domains that commonly co-exist (Ward et al., 2017), but findings based on twin and familiar co-segregation studies as well as a PRS analysis on early irritability support moderate genetic overlap between ADHD and emotional dysregulation (Riglin et al., 2017; Shaw et al., 2014). Although no statistically significant, the tentative evidence of association between the PRS based on mood instability from the UK Biobank sample and emotional lability in our ADHD clinical cohort, also suggest common genetic background underlying emotional lability in general population and in clinical diagnosed ADHD. These suggestive results emphasize the need for further studies in additional samples to confirm these findings and to understand the genetic underpinnings of mood instability and its link with ADHD.

The top hit from our GWAS, rs2165472, is located 1.1 Mb upstream from the *LPNH3*, which encodes a neuronal adhesion-GPC receptor from the LPHN family that is almost exclusively expressed in brain (Acosta et al., 2016). It plays a role in the development of glutamatergic synapses (O’Sullivan et al., 2014) and has been extensively associated with ADHD, and its severity, long-term outcome, response to treatment and comorbid conditions such as disruptive behaviors and substance use disorder (SUD) (Acosta et al., 2016; Arcos-Burgos et al., 2019). Among the top hits, we also identified SNPs located within, or nearby, other genes of interest for emotional lability including *FOXP1*, expressed in key brain areas for cognitive function (Wijchers et al., 2006); *GABRG3*, which encodes a gamma-aminobutyric acid

receptor subunit, or *GRM5*, a glutamate receptor. They are highly involved in neurotransmission and normal brain function and have been widely associated with a variety of psychiatric disorders including anxiety, bipolar mood disorder, SUD, autism or major depressive disorder (Fatemi and Folsom, 2015).

The gene-based and gene-set competitive analyses also highlighted genes and pathways potentially relevant for emotional lability, including genes such as *OR9A4*, previously associated with anorexia nervosa (Wade et al., 2013), *CTBP1*, which is involved in the regulation of gene expression during development and exhibited aberrant blood expression in schizophrenia and bipolar disorder subjects (Tsuang et al., 2005), or *ASS1* which was downregulated in urine samples of subjects with major depressive disorder (Wu et al., 2015). The present study points to a wide range of pathways and cellular processes involved in several psychiatric disorders and neuronal functions. Of particular interest are the “*p75NTR recruits signaling complexes*”, involved in survival and formation of neurons (Dechant and Barde, 2002), the “*calcineurin pathway*”, essential for synaptic plasticity processes (Xia and Storm, 2005) or “*p38MAPK events*”, associated with neuronal death, development and differentiation (Ibrahim et al., 2017).

The results of this study should be viewed in light of several limitations:

- First, our modest sample size is not powered enough to identify genome-wide significant hits and has probably prevented us from detecting variants with modest effects. Despite using a proportional odds logistic regression model to make the most of the data we had, given their ordinal nature, we cannot report any conclusive findings.
- Second, it remains unknown whether the nature of the relationship between ADHD and emotional instability is

Table 1 Top 15 hits from the (a) SNP and (b) gene-based analyses of emotional lability in adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

(a)						
SNP	CHR	Gene (kb distance)	Effect Allel	OR	CI 95%	P-value
rs2165472	4	<i>LPHN3</i> (−1126 kb)	C	3.71	2.13-6.48	3.77E−06
rs35872837	5	<i>ISL1</i> (+300.1 kb)	G	0.49	0.36-0.66	3.81E−06
rs723840	14	<i>CMTM</i> (0 kb)	C	1.63	1.33-2.00	3.81E−06
rs2109112	12	<i>PARP11</i> (+4.859 kb)	T	1.70	1.36-2.13	3.96E−06
rs117358046	14	<i>IFT43</i> (0 kb)	T	4.65	2.42-8.94	3.99E−06
rs3087749	7	<i>FOXX1</i> (0 kb)	T	0.61	0.50-0.76	7.58E−06
rs13236432	7	<i>PRSS37</i> (+9.559 kb)	C	1.77	1.38-2.27	8.43E−06
rs113365723	5	<i>ERAP1</i> (0 kb)	A	5.61	2.62-12.00	8.88E−06
rs1515594	3	<i>NLGN1</i> (+278.3 kb)	G	0.55	0.42-0.71	9.69E−06
rs9841241	3	<i>RYBP</i> (−20.28 kb)	G	1.63	1.31-2.03	1.13E−05
rs4778109	15	<i>GABRG3</i> (0 kb)	A	0.62	0.50-0.77	1.24E−05
rs566277	11	<i>GRM5</i> (0 kb)	G	0.26	0.14-0.48	1.36E−05
rs9311047	3	<i>PDCD6IP</i> (+335.3 kb)	A	2.03	1.47-2.79	1.50E−05
rs11694790	2	<i>PNPT1</i> (+76.83 kb)	T	1.61	1.30-2.00	1.53E−05
rs74870851	2	<i>ABCB11</i> (−3.225 kb)	G	0.16	0.07-0.37	1.58E−05
(b)						
Gene	CHR	Start	Stop	n SNPs	P-value	
<i>OR9A4</i>	7	141,608,676	141,629,620	29	1.72E−05	
<i>PFN1</i>	17	4,838,945	4,862,381	17	6.93E−05	
<i>RWDD3</i>	1	95,689,711	95,722,781	54	8.63E−05	
<i>BCAS3</i>	17	58,745,172	59,480,199	285	1.00E−04	
<i>RNF167</i>	17	4,833,328	4,858,517	21	1.35E−04	
<i>HGFAC</i>	4	3,433,702	3,461,214	10	1.36E−04	
<i>PAPSS2</i>	10	89,409,476	89,517,462	110	1.49E−04	
<i>CTBP1</i>	4	1,195,228	1,252,908	90	1.60E−04	
<i>CORO2B</i>	15	68,841,614	69,030,145	107	1.98E−04	
<i>HLF</i>	17	53,332,321	53,412,426	36	2.37E−04	
<i>ZFP42</i>	4	188,906,925	188,936,199	16	2.37E−04	
<i>ASS1</i>	9	133,310,094	133,386,661	16	3.35E−04	
<i>GLTSCR1</i>	19	48,101,453	48,216,534	131	3.67E−04	
<i>SLC25A11</i>	17	4,830,425	4,853,462	22	3.89E−04	
<i>RBM11</i>	21	15,578,466	15,610,693	123	4.13E−04	

Note: SNP: Single Nucleotide Polymorphism CHR: Chromosome OR: Odds ratio CI: confidence intervals.
*OR: the odds per effect allele of an increase in the CAARS' emotional lability subscale.

mediated by other comorbid disorders, ADHD subtypes, gender, family history of ADHD or adverse environmental factors (Ward et al., 2017), and their role in the link between ADHD and emotional instability warrants further investigation.

- Third, given the cross-sectional nature of the study, we cannot infer causality or make assertions about the temporal relationship between ADHD and emotional lability. Therefore, prospective, longitudinal studies are required to examine the temporal onset of emotion dysregulation in ADHD subjects.
- Fourth, there are several definitions of emotional lability and different scales to measure the construct. Furthermore, there are certain limitations related to self-report measures of emotion lability. We applied the Conners' definition of emotional lability as irritability, unpredictable moods, setting off easily, hot temper, low frustration tolerance and difficulties in anger management. Although this subscale of the CAARS is a good measure for emotional lability in ADHD subjects and

there is evidence supporting that adults with ADHD are reliable informants about symptomatology (Vidal et al., 2014), future research using specific scales of emotional reactivity as well as more thorough and objective measures of this construct is warranted.

In conclusion, to our knowledge, this is the first attempt to assess the genetic background of emotional instability in ADHD patients. Although not conclusive, we found suggestive evidence for genes involved in central nervous system development and function and in a wide range of psychiatric disorders that have emotional lability as common clinical feature. Our results are in line with previous studies supporting a common genetic background underlying emotional lability in the general population and in clinically diagnosed ADHD individuals, suggest emotion dysregulation as a trans-diagnostic construct (Sloan et al., 2017) and highlight the need for further investigation to disentangle the genetic basis of mood instability in ADHD and its role as a source of impairment and clinical outcome.

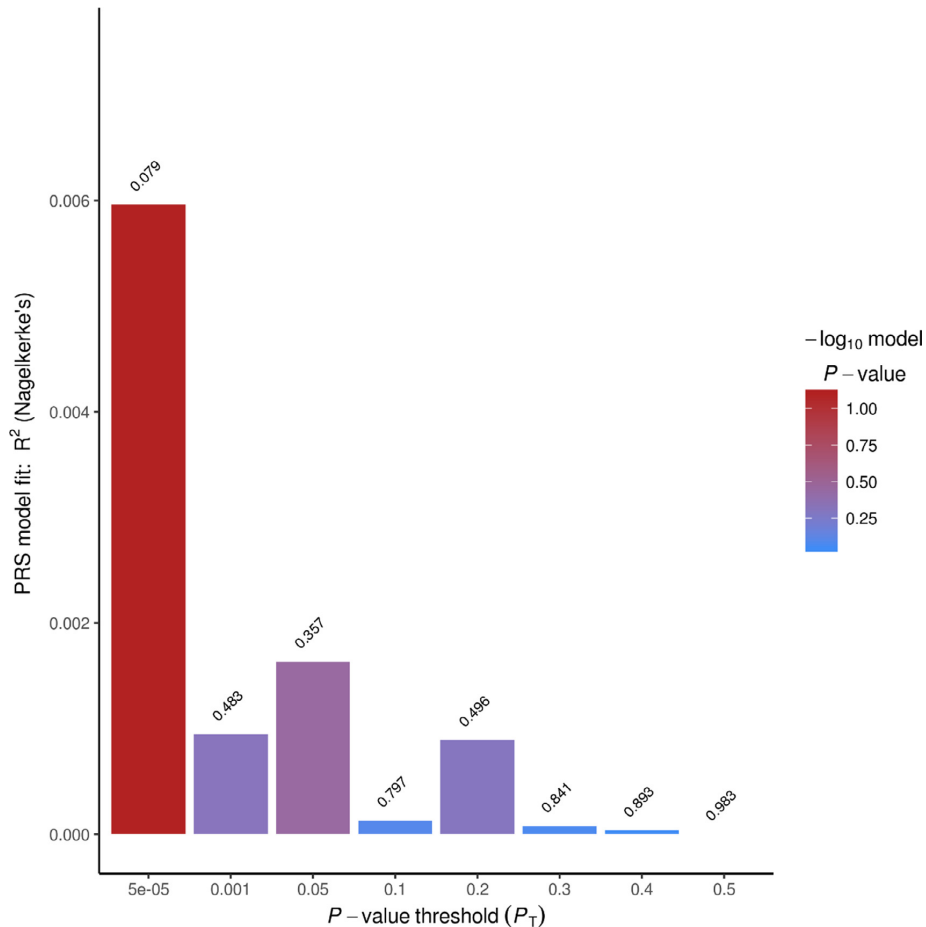


Fig. 2 Bar plot showing results from the PRS analysis based on mood instability data from UK Biobank at broad P -value thresholds ($P_T = 0.001$, $P_T = 0.05$, $P_T = 0.1$, $P_T = 0.2$, $P_T = 0.3$, $P_T = 0.4$, $P_T = 0.5$) and at the best-fit PRS ($P_T = 5e-05$).

Contributors

P.R., C.S.M., I.G., and M.P. participated in the DNA isolation and preparation of samples. L.G., L.V., P.R., C.S.M., I.G., M.P., M.S.A and M.R., undertook the statistical analyses. L.G., V. R., and M. C., contributed to the clinical assessment and recruitment of patients. M. C. and J. A. R. Q. participated in the study design, clinical assessment and coordination of the clinical research. M. R. conceived the project, wrote the protocol and coordinated the study design and the statistical analyses. J.A.R.Q., M.S.A and M. R. supervised the project and the manuscript preparation. All authors contributed to and have approved the final version.

Conflict of interest

The author L.G. received travel awards for taking part in psychiatric meetings from Shire in the last 3 years.

The author V.R. received travel awards for taking part in psychiatric meetings from Shire in the last 3 years.

The author M.C has received fees to give talks for Janssen-Cilag, Bristol-Mayers Squibb, Ferrer-Brainfarma, Pfizer, Reckitt-Benckiser, Lundbeck, Otsuka, Servier, Lilly, Shire, GSK, Rovi and Adamed. He has received financial compensation for his participation as a member of the Janssen-Cilag, Lilly, Shire, Lundbeck, Otsuka, Ferrer and Rovi board.

The author J.A.R.Q was on the speakers' bureau and/or acted as consultant for Eli-Lilly, Novartis, Shire, Lundbeck, Almirall, BGaze and Rubió in the last 3 years. He also received travel awards (air tickets + hotel) for taking part in psychiatric meetings from Rubió, Shire, and Eli-Lilly. The ADHD Program chaired by him received unrestricted educational and research support from the following pharmaceutical companies in the last 3 years: Eli-Lilly, Lundbeck, Janssen-Cilag, Actelion, Shire, and Rubió.

All other authors declare that they have no conflicts of interest.

Role of funding source

This work was funded by the [Instituto de Salud Carlos III](#) (PI14/01700, PI15/01789, PI16/01505 and PI17/00289), and co-financed by the [European Regional Development Fund](#) (ERDF), [Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca-AGAUR](#), [Generalitat de Catalunya](#), Spain (2014SGR1357 and 2017SGR1461), the [European College of Neuropsychopharmacology](#) (ECNP network: 'ADHD across the lifespan'), the [Departament de Salut](#), [Generalitat de Catalunya](#), Spain and a [NARSAD Young Investigator Grant](#) from the [Brain & Behavior Research Foundation](#). This project also received funding from the European Union's [Horizon 2020](#) Research and Innovation Programme under the grant agreement Nos. [602805](#) (Agressotype), [667302](#) (CoCA), [643051](#) (MiND) and [728018](#) (Eat2BENice).

L.V. is a recipient of a pre-doctoral fellowship from the [Instituto de Salud Carlos III](#), Spain (F118/00285). P. R. is a recipient of a pre-doctoral fellowship from the [Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca](#) (AGAUR), [Generalitat de Catalunya](#), Spain (2016FI_B 00899). C. S. M. is a recipient of a Sara Borrell contract and a mobility grant from the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad, [Instituto de Salud Carlos III](#) (CD15/00199 and MV16/00039). M. P. has been a recipient of a pre-doctoral fellowship from the [Vall d'Hebron Research Institute](#) (PRED-VHIR-2013) and a research grant from the [Deutscher Akademischer Austauschdienst](#) (DAAD), Germany (Research Grants - Short-Term Grants, 2017). I.G.M. has been a recipient of a contract from the 7th Framework Programme for Research, Technological Development and Demonstration, [European Commission](#) (AGGRESSOTYPE_FP7HEALTH2013/602805).

M. S. A. is a recipient of a contract from the Biomedical Network Research Centre on Mental Health (CIBERSAM), Madrid, Spain. M. R. is a recipient of a Miguel de Servet contract from the [Instituto de Salud Carlos III](#), Spain (CP09/00119 and CPII15/00023).

Acknowledgments

We are grateful to patients from the Hospital Universitari Vall d'Hebron, who kindly participated in this research. Statistical analyses were carried out on the Genetic Cluster Computer (<http://www.geneticcluster.org>) hosted by SURSara and financially supported by The Netherlands Scientific Organization (NWO 480-05-003 PI: Posthuma) along with a supplement from the Dutch [Brain Foundation](#) and the VU University Amsterdam.

Supplementary material

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:[10.1016/j.euroneuro.2019.04.004](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.04.004).

References

- Acosta, M.T., Swanson, J., Stehli, A., Molina, B.S.G., Martinez, A.F., Arcos-Burgos, M., Muenke, M., 2016. ADGRL3 (LPHN3) variants are associated with a refined phenotype of ADHD in the MTA study. *Mol. Genet. Genom. Med.* 4 (5), 540-547. doi:[10.1002/mgg3.230](https://doi.org/10.1002/mgg3.230).
- Arcos-Burgos, M., Vélez, J.I., Martinez, A.F., Ribasés, M., Ramos-Quiroga, J.A., Sánchez-Mora, C., Muenke, M., 2019. ADGRL3 (LPHN3) variants predict substance use disorder. *Transl. Psychiatry* 9 (1), 42. doi:[10.1038/s41398-019-0396-7](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0396-7).
- Childress, A.C., Sallee, F.R., 2015. Emotional lability in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of pharmacotherapy. *CNS Drugs* 29, 683-693. doi:[10.1007/s40263-015-0264-9](https://doi.org/10.1007/s40263-015-0264-9).
- Coccaro, E.F., Ong, A.D., Seroczynski, A.D., Bergeman, C.S., 2012. Affective intensity and lability: heritability in adult male twins. *J. Affect. Disord.* 136 (3), 1011-1016. doi:[10.1016/j.jad.2011.06.042](https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.042).
- Dechant, G., Barde, Y.-A., 2002. The neurotrophin receptor p75(NTR): novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nature Neurosci.* 5 (11), 1131-1136. doi:[10.1038/nn1102-1131](https://doi.org/10.1038/nn1102-1131).
- De Leeuw, C.A., Mooij, J.M., Heskes, T., Posthuma, D., 2015. MAGMA generalized gene-set analysis GWAS data. *PLoS Comput. Biol.* 11 (4), e1004219.
- Demontis, D., Walters, R.K., Martin, J., M. M., Als, T.D., Agerbo, E., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J., Grove, J., Hansen, C.S., Hauberg, M.E., Hollegaard, M.V., Howrigan, D.P., Huang, H., Maller, J., Martin, A.R., J. M., Benjamin, M.N., 2019. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for ADHD. *Nat. Genet.* 51, 63-75. doi:[10.1038/s41588-018-0269-7](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7).
- Faraone, S.V., Larsson, H., 2018. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry* doi:[10.1038/s41380-018-0070-0](https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0).
- Fatemi, S.H., Folsom, T.D., 2015. GABA receptor subunit distribution and FMRP-mGluR5 signaling abnormalities in the cerebellum of subjects with schizophrenia, mood disorders, and autism. *Schizophr. Res.* 167 (1-3), 42-56. doi:[10.1016/j.schres.2014.10.010](https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.010).
- Ibrahim, K.E., El-Sherbeeney, A.M., Ahmad, S.F., Al-Harbi, N.O., Attia, S.M., Fardan, A.S., Nadeem, A., 2017. IL-17A causes depression-like symptoms via NF- κ B and p38MAPK signaling pathways in mice: implications for psoriasis associated depression. *Cytokine* 97 (February), 14-24. doi:[10.1016/j.cyto.2017.05.018](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.05.018).
- Marchant, B.K., Reimherr, F.W., Halls, C., Williams, E.D., Strong, R.E., Kondo, D., Robison, R.J., 2011. Long-term open-label response to atomoxetine in adult ADHD: influence of sex, emotional dysregulation, and double-blind response to atomoxetine. *Atten. Deficit Hyperact. Disord.* 3 (3), 237-244. doi:[10.1007/s12402-011-0054-2](https://doi.org/10.1007/s12402-011-0054-2).
- Merwood, A., Chen, W., Rijdsdijk, F., Skirrow, C., Larsson, H., Thapar, A., Asherson, P., 2014. Genetic associations between the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and emotional lability in child and adolescent twins. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 53 (2). doi:[10.1016/j.jaac.2013.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.11.006), 209-220.e4.
- O'Sullivan, M.L., Martini, F., von Daake, S., Comoletti, D., Ghosh, A., 2014. LPHN3, a presynaptic adhesion-GPCR implicated in ADHD, regulates the strength of neocortical layer 2/3 synaptic input to layer 5. *Neural Dev.* 9 (1), 1-11. doi:[10.1186/1749-8104-9-7](https://doi.org/10.1186/1749-8104-9-7).
- Powers, A., Almlí, L., Smith, A., Lori, A., Leveille, J., Ressler, K.J., Bradley, B., 2016. A genome-wide association study of emotion dysregulation: evidence for interleukin 2 receptor alpha. *J. Psychiatr. Res.* 83, 195-202. doi:[10.1016/j.jpsychires.2016.09.006](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.006).

- Riglin, L., Eyre, O., Cooper, M., Collishaw, S., Martin, J., Langley, K., Thapar, A., 2017. Investigating the genetic underpinnings of early-life irritability. *Transl. Psychiatry* 7 (9), e1241. doi:[10.1038/tp.2017.212](https://doi.org/10.1038/tp.2017.212).
- Shaw, P., Stringaris, A., Nigg, J., Leibenluft, E., 2014. Emotional dysregulation and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry* 171 (3), 276-293. doi:[10.1176/appi.ajp.2013.13070966](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070966).
- Sloan, E., Hall, K., Moulding, R., Bryce, S., Mildred, H., Staiger, P.K., 2017. Emotion regulation as a transdiagnostic treatment construct across anxiety, depression, substance, eating and borderline personality disorders: a systematic review. *Clin. Psychol. Rev.* 57, 141-163. doi:[10.1016/j.cpr.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.09.002).
- The 1000 Genomes Project Consortium, 2015. A global reference for human genetic variation. *Nature* 526, 68-74. doi:[10.1038/nature15393](https://doi.org/10.1038/nature15393).
- Tsuang, M.T., Nossova, N., Yager, T., Tsuang, M.M., Guo, S.C., Kou, G.S., Liew, C.C., 2005. Assessing the validity of blood-based gene expression profiles for the classification of schizophrenia and bipolar disorder: a preliminary report. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet.* 133 B (1), 1-5. doi:[10.1002/ajmg.b.30161](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30161).
- Vidal, R., Valero, S., Nogueira, M., Palomar, G., Corrales, M., Richarte, V., Ramos-Quiroga, J.A., 2014. Emotional lability: the discriminative value in the diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder in adults. *Compr. Psychiatry* 55 (7), 1712-1719. doi:[10.1016/j.comppsy.2014.07.001](https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.07.001).
- Wade, T.D., Gordon, S., Medland, S., Bulik, C.M., Heath, A.C., Montgomery, G.W., Martin, N.G., 2013. Genetic variants associated with disordered eating. *Int. J. Eat. Disord.* 46 (6), 594-608. doi:[10.1002/eat.22133](https://doi.org/10.1002/eat.22133).
- Ward, J., Strawbridge, R.J., Bailey, M.E.S., Graham, N., Ferguson, A., Lyall, D.M., Smith, D.J., 2017. Genome-wide analysis in UK Biobank identifies four loci associated with mood instability and genetic correlation with major depressive disorder, anxiety disorder and schizophrenia. *Transl. Psychiatry* 7 (11), 1264. doi:[10.1038/s41398-017-0012-7](https://doi.org/10.1038/s41398-017-0012-7).
- Wijchers, P.J.E.C., Hoekman, M.F.M., Burbach, J.P.H., Smidt, M.P., 2006. Identification of forkhead transcription factors in cortical and dopaminergic areas of the adult murine brain. *Brain Res.* 1068 (1), 23-33. doi:[10.1016/j.brainres.2005.11.022](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.11.022).
- Wu, D., Peng, Y., Zhou, J., Yang, Y.T., Rao, C.L., Bai, S.J., Xie, P., 2015. Identification and validation of argininosuccinate synthase as a candidate urinary biomarker for major depressive disorder. *Clin. Chim. Acta* 451, 142-148. doi:[10.1016/j.cca.2015.09.018](https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.09.018).
- Xia, Z., Storm, D.R., 2005. The role of calmodulin as a signal integrator for synaptic plasticity. *Nat. Rev. Neurosc.* 6 (4), 267-276. doi:[10.1038/nrn1647](https://doi.org/10.1038/nrn1647).

DISCUSSIÓ

1. Diferències clíniques i sociodemogràfiques en pacients adults amb TDAH amb i sense Labilitat Emocional
2. Labilitat Emocional en el TDAH, infantesa i edat adulta
3. Disfuncions neuropsicològiques com a explicació entre Labilitat Emocional i TDAH
4. Substrat genètic de la relació entre Labilitat Emocional i TDAH
5. Consideracions globals
6. Limitacions
 - 6.1 Limitacions generals
 - 6.2 Limitacions específiques
7. Perspectives de futur

DISCUSSIÓ

Diferents estudis sobre la prevalença de la LE mostren altes taxes d'aquest tret en població amb TDAH. Per altra banda la LE ha estat considerada un tret que representa una font important de deteriorament a la vegada que condiciona un pitjor pronòstic per als pacients amb TDAH i s'ha relacionat amb la persistència del TDAH a l'edat adulta.

Tot i l'evident importància d'aquest tret en els individus amb TDAH, la relació entre LE i TDAH és encara, en part, desconeguda.

Donada l'estreta relació entre la LE i una pitjor evolució clínica del TDAH, és necessari un millor coneixement sobre els factors que influeixen en la seva aparició i persistència i de fins a quin punt la LE a la infància i a l'edat adulta estan relacionades per tal que la presència d'aquesta sigui detectada i tractada el més aviat possible.

Les causes de l'associació entre la LE i el TDAH són desconegudes. De fet, els símptomes d'instabilitat emocional podrien reflectir diferents mecanismes etiològics en el context de diferents trastorns, com a resultat d'una incrementada reactivitat emocional o bé d'una disminuïda capacitat dels mecanismes de regulació emocional implicants, per tant, disfuncions en diferents regions cerebrals subcorticals (per exemple amígdala, hipocamp i estriat ventral) i/o corticals o una alterada connectivitat entre dites regions (Banaschewski et al., 2012). En aquest sentit, s'han proposat dues hipòtesis a nivell fisiopatològic, una de disfunció executiva i una anomenada hipòtesi afectiva, i, tot i que l'evidència recent sembla decantar-se per la segona, calen més estudis per descartar la hipòtesi de disfunció executiva inicial.

En relació al substrat genètic de l'associació entre LE i TDAH, hi ha hagut pocs estudis que l'hagin abordat. Totes dues condicions tenen una arquitectura genètica complexa amb una heretabilitat estimada del 74% (Faraone & Larsson, 2019) i el 25% (Coccaro et al., 2012) per

TDAH i LE, respectivament, però el paper de gens específics encara resta poc clar.

En base a aquest context, els estudis que conformen la present tesi doctoral han pretès aportar més informació a aquestes qüestions. A continuació es discutiran els principals resultats obtinguts en l'abordatge dels objectius plantejats en el nostre treball.

1. Diferències clíniques i sociodemogràfiques en pacients adults amb TDAH amb i sense Labilitat Emocional

Dos dels estudis del present treball de tesi doctoral han analitzat les diferències clíniques i sociodemogràfiques en pacients adults amb TDAH amb i sense LE. Aquests treballs son:

1. *The Impact of Emotional Lability Symptoms During Childhood in Adults With ADHD.* **Laura Gisbert**, Vanesa Richarte, Montserrat Corrales, Pol Ibáñez, Rosa Bosch, Miquel Casas, and Josep Antoni Ramos-Quiroga.

En aquest estudi es va dividir una mostra de subjectes amb TDAH en dos grups segons la puntuació obtinguda en la subescala de LE de la CAARS (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999): 1. Grup amb TDAH i LE (puntuació major o igual a 12, referit a l'article com a grup estudi) i Grup amb TDAH sense LE (puntuació menor a 12, referit a l'article com a grup control).

2. *The Relationship Between Neuropsychological Deficits and Emotional Lability in Adults With ADHD.* **Laura Gisbert**, Vanesa Richarte, Montserrat Corrales, Pol Ibáñez, Rosa Bosch, Mariano Bellina, Christian Fadeuilhe, Miquel Casas, and Josep Antoni Ramos-Quiroga.

En aquest altre treball es van definir els dos mateixos grups d'estudi amb els mateixos criteris de selecció però es va modificar

la denominació dels mateixos, considerant-se més adequat: 1. Grup amb TDAH i elevada LE (puntuació major o igual a 12, referit a l'article com a grup estudi) i 2. Grup amb TDAH i baixa LE (puntuació menor a 12, referit a l'article com a grup control).

Segons el nostre coneixement, aquests dos treballs suposen els majors estudis clínics sobre simptomatologia de LE en subjectes adults amb TDAH (N de 718 i 812 respectivament) fins a dia d'avui. D'acord amb el punt de tall definit en la subescala de LE de la CAARS (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999), el 31,1 % de la mostra en l'estudi sobre LE en la infantesa i el 32,3% en el de variables neuropsicològiques, complien criteris per a LE en l'edat adulta. Per tant, les dades de prevalença obtingudes, estan en línia amb resultats d'estudis previs de LE en adults amb TDAH en que s'objectiven xifres d'entre el 30 i el 70% (Childress & Sallee, 2015; Shaw et al., 2014; Surman et al., 2013). Tot i que els nostres resultats es troben dins el rang esperat, la metodologia emprada per a definir la LE en el nostres estudis podria ser la responsable dels resultats en el límit baix doncs vàrem definir un llindar dicotòmic força restrictiu.

El subtipus de TDAH combinat va ser el principal diagnòstic en el grup TDAH amb/elevada LE, mentre que l'inatent va ser el subtipus més freqüent en el grup TDAH sense/baixa LE. Aquests resultats son congruents amb estudis anteriors on el subtipus combinat és el que s'ha vist més relacionat amb la LE tant en adults com en nens (Anastopoulos et al., 2011; Retz, Stieglitz, et al., 2012; Vidal et al., 2014). Tot i així, els resultats sobre prevalença de LE en els diferents subtipus de TDAH no son replicats en tots els treballs (Bunford et al., 2015) i, per tant, es postula que podria haver-hi terceres variables com per exemple l'edat o la mesura utilitzada per a avaluar la LE que podrien explicar les diferències en les dades obtingudes.

Per altra banda, a partir dels resultats d'alguns estudis d'anàlisi de risc familiar en que només els germans de pacients adults amb TDAH i LE presentaven LE i no els germans de pacients amb TDAH sense LE

(Surman et al., 2011), alguns autors plantegen la possibilitat que donat aquest patró d'heretabilitat, el TDAH amb LE pogués ser un subtipus familiar de TDAH, considerant-se una entitat separada de la resta de subtipus.

Respecte al gènere, les anàlisis en els dos estudis que es discuteixen, van mostrar major prevalença de LE en dones que en homes amb TDAH; tot i que el gènere masculí era el predominant en els dos grups (TDAH amb/elevada LE i TDAH sense/baixa LE), la proporció de dones amb LE era major en el grup de TDAH amb/elevada LE que en el de TDAH sense/baixa EL (Bunford, Evans, & Langberg, 2014; Retz, Stieglitz, et al., 2012; Vidal et al., 2014). Estudis anteriors també semblen indicar que hi ha una major prevalença en LE en el gènere femení (Bunford et al., 2014; Retz, Stieglitz, et al., 2012; Vidal et al., 2014) tot i que en global hi ha pocs estudis que abordin aquest tema i els resultants no es poden per tant generalitzar.

Un altre dels punts claus en relació a la LE que vam voler abordar en el nostre treball va ser la funcionalitat dels subjectes amb TDAH amb/elevada LE vers els subjectes amb TDAH sense/baixa LE pel que vàrem avaluar aquest aspecte amb la SDS (Sheehan, Harnett-Sheehan, & Raj, 1996). La SDS mesura diferents dominis del dia a dia dels adults incloent domini laboral/acadèmic, social i familiar. Els subjectes amb LE obtenien, com era esperable d'acord amb resultats d'estudis anteriors, pitjors puntuacions en funcionalitat en els tres dominis remarcant la important implicació a nivell clínic d'aquesta simptomatologia en la població amb TDAH (Barkley, 2010a; Bunford et al., 2014; Surman et al., 2013; Vidal et al., 2014).

En relació a les comorbiditats, els participants en el grup de subjectes amb TDAH amb/elevada LE també presentaven majors proporcions de trastorns comòrbids que el grup sense/baixa LE, d'acord amb investigacions prèvies que reportaven elevades freqüències en pacients amb TDAH i LE (Anastopoulos et al., 2011; Biederman et al., 2012; Reimherr, Marchant, et al., 2005; Reimherr et al., 2007; Robison et al., 2008; Skirrow, McLoughlin, Kuntsi, & Asherson, 2009; Surman et al.,

2013). També, es van obtenir altes puntuacions en LE en treballs anteriors que comparaven pacients amb TDAH amb i sense comorbiditat, fet que donaria suport a la hipòtesi que la LE és un tret específic del TDAH i no una conseqüència de la presència d'altres trastorns comòrbids (Skirrow & Asherson, 2013; Vidal et al., 2014). Tot i així, els participants amb TDAH amb comorbiditats, mostraven majors taxes de LE que aquells subjectes amb TDAH sense trastorns comòrbids, suggerint que la presència d'altres trastorns psiquiàtrics podria contribuir a la presència o severitat de la LE, tot i no ser condició necessària per a la seva aparició (Vidal et al., 2014), fet que està en línia amb els nostres resultats. Totes aquestes troballes suggereixen que la LE és un aspecte important en el ventall clínic del TDAH que és important identificar i tractar.

2. Labilitat Emocional en el TDAH, infantesa i edat adulta

The Impact of Emotional Lability Symptoms During Childhood in Adults With ADHD. **Laura Gisbert**, Vanesa Richarte, Montserrat Corrales, Pol Ibáñez, Rosa Bosch, Miquel Casas, and Josep Antoni Ramos-Quiroga.

Breu Resum de Resultats: Dels 718 subjectes adults amb TDAH avaluats un 31,1% presentaven LE, definida com puntuacions a la subescala de LE de la CAARS majors o iguals a 12. D'aquest 31,1%, el 29,6% reportaven LE ja durant la infantesa, mesurada amb set ítems de la WURS. La LE a la infantesa va ser el major predictor de símptomes de LE a l'edat adulta (OR = 6,18). El subtipus de TDAH, el sexe femení, la història familiar de TDAH, les comorbiditats psiquiàtriques i els abusos físics es van trobar també relacionats amb el desenvolupament o persistència de la LE.



Respecte al principal objectiu d'aquest estudi que plantejava determinar si la clínica de LE en pacients adults amb TDAH pot ser identificada ja durant la seva infantesa, els nostres resultats indiquen que en efecte els símptomes de LE objectivats en l'edat adulta poden ser ja presents des dels primers anys de vida, confirmant així la nostra hipòtesi. De fet les nostres dades indicaven que el 31,1% de la mostra

de subjectes adults amb TDAH complia criteris per a LE en l'edat adulta i d'aquest 31,1% quasi el 30% reportaven símptomes de LE a la infància comparat amb només un 5.5% dels pacients adults amb TDAH sense clínica de LE.

A nivell descriptiu, el grup amb LE, mostrava majors dificultats en dominis importants de la vida (laboral/acadèmic, social i familiar), havien patit més esdeveniments adversos de petits, havien iniciat les medicacions pel TDAH significativament més tard i mostraven més altes taxes d'història familiar de TDAH.

Per altra banda i relacionat amb la resta d'objectius d'aquest treball, vàrem identificar els símptomes d'LE en la infantesa com a major predictor de LE en l'edat adulta. La regressió logística mostrava un model en que els símptomes de LE en la infantesa eren el principal predictor de LE en l'edat adulta amb una OR de 6,18. Altres factors identificats com a significatius per al desenvolupament de la LE eren el subtipus de TDAH, les comorbiditats psiquiàtriques, la història familiar de TDAH i l'abús físic. Tot i així la influència d'aquests factors, segons els resultats del nostre model, sembla clarament inferior a l'impacte que té la presència de LE ja en la infantesa. Els nostres resultats reforcen que la LE en la infància és un tret persistent relacionat a la vegada amb la persistència de la simptomatologia del TDAH a l'edat adulta d'acord amb algun dels pocs estudis longitudinals sobre aquest aspecte, en el que el 57% dels subjectes amb DESR a l'inici de l'estudi, també tenien DESR en el seguiment (Biederman, Spencer, Petty, Hyder, O'Connor, Surman, 2012). Una possible interpretació d'aquest resultat podria estar relacionat amb el fet que la LE sembla contribuir a una forma més severa de TDAH a la infantesa que a la vegada, prediu un pitjor pronòstic per a la remissió de la clínica TDAH (Skirrow & Asherson, 2013). En suport a aquesta teoria, vam trobar puntuacions globals de la WURS (Rodríguez Jiménez et al., 2001) més elevades en el grup de subjectes amb TDAH amb LE indicant major severitat de símptomes TDAH a la infantesa en aquest grup. Estudis anteriors mostrant major LE en adults amb TDAH persistent que en TDAH en remissió, també reforcen aquesta hipòtesi (Barkley & Fischer, 2010; Biederman, Spencer, Petty, Hyder, O'Connor, Surman, 2012).

Respecte a la presència de simptomatologia de LE en la infantesa, comparat amb estudis previs reportant prevalences d'aquests símptomes en aproximadament un 20-50 % de nens amb TDAH (Anastopoulos et al., 2011; Banaschewski et al., 2012; Biederman et al., 2012; Melnick & Hinshaw, 2000; Sobanski et al., 2010; Spencer et al., 2011; Walcott & Landau, 2004), els nostres resultats en la mostra general es troben per sota de l'esperat (13,3%). De nou hipotetitzem que la metodologia utilitzada per a definir la LE podria ser la raó per aquests resultats inesperats, doncs vàrem definir un llindar dicotòmic força restrictiu. Tot i així, quan es compara la prevalença de LE en la infància en el grup de subjectes adults amb TDAH i LE respecte al grup de TDAH sense LE, les diferències obtingudes son clares amb xifres del 30% respecte al 5,5 % respectivament.

Els factors de risc ambiental a la infantesa avaluats en l'estudi que es comenta, corresponen a aquells inclosos dins l'apartat de la *Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV* (CAADID) (Ramos-Quiroga et al., 2012) de factors de risc ambiental i son: abús sexual, abús físic, maltractament psicològic i violència domèstica. Tots ells eren més freqüents en el grup de subjectes amb TDAH i LE, excepte per l'abús sexual, en que no hi havia diferències entre grups. D'acord amb això, en estudis anteriors s'han reportat també alts percentatges de LE i trastorns de l'ànim així com altes taxes de TDAH en població sotmesa a esdeveniments adversos a la infància (Fuller-Thomson & Lewis, 2015; Guendelman, Owens, Galán, Gard, & Hinshaw, 2016; Perroud et al., 2016). En el nostre treball però, tot i que l'anàlisi descriptiu va mostrar diferències significatives en altres factors (maltracte psicològic i violència domèstica), només l'abús físic va poder predir lleugerament la LE en l'edat adulta.

Finalment, dos troballes van ser de particular importància. La primera, que els subjectes amb TDAH amb LE iniciaven medicació pel TDAH significativament més tard, fet que podria estar relacionat amb que el TDAH no es té sempre en compte en el diagnòstic diferencial quan la clínica que s'objectiva son símptomes de LE. Per tant, si un individu presenta símptomes de LE com baixa tolerància a la frustració,

irritabilitat o dificultats en la gestió de la ràbia, caldria valorar l'existència d'un TDAH subjacent (Philipsen, 2006; Skirrow et al., 2009; Vidal et al., 2014). De fet en estudis previs la LE ha demostrat una sensibilitat del 87,1% en discriminar pacients amb TDAH (Vidal et al., 2014). Tot i així respecte la seva especificitat hi ha més variabilitat fet que pot ser explicat per les diferents característiques de les mostres utilitzades en els estudis que ho han avaluat (Skirrow & Asherson, 2013; Vidal et al., 2014). Aquesta manca d'especificitat podria explicar, en part, la manca de reconeixement formal de la LE en el TDAH de l'adult.

La segona, en línia amb estudis previs que defensen la possibilitat que LE podria ser un marcador d'un subgrup diferent de pacients amb TDAH i que suggereixen la possible co-segregació familiar del TDAH comòrbid amb LE, vam observar que els subjectes amb TDAH i LE presentaven major freqüència d'antecedents familiars de TDAH, però no de trastorns de l'estat d'ànim, que el grup amb TDAH i sense LE. Aquests resultats estan en consonància amb el fet de considerar la LE com a símptoma nuclear del TDAH (Barkley, 2010a).

En conjunt, aquests resultats subratllen la importància d'explorar simptomatologia de LE en nens amb TDAH. La LE en la infantesa sembla relacionada amb la persistència del TDAH i de la simptomatologia de LE a l'edat adulta i amb un pitjor pronòstic global. Tot i així es precisa de més estudis longitudinals per a clarificar el rol exacte de la LE en la persistència del TDAH i la simptomatologia LE en l'edat adulta.

Per altra banda, el TDAH ha de ser inclòs en el diagnòstic diferencial d'individus que presentin clínica de LE. Un correcte despistatge i tractament d'aquesta simptomatologia son importants. D'acord amb els nostre resultats, el subtipus combinat de TDAH, la presència de comorbiditats psiquiàtriques, la historia familiar de TDAH i haver estat exposat a abús físic, haurien de ser considerats quan avaluem clínica de LE en la infància, doncs poden també estar relacionats amb la persistència d'aquesta simptomatologia en l'edat adulta.

3. Disfuncions neuropsicològiques com a explicació entre Labilitat Emocional i TDAH

The Relationship Between Neuropsychological Deficits and Emotional Lability in Adults With ADHD. **Laura Gisbert**, Vanesa Richarte, Montserrat Corrales, Pol Ibáñez, Rosa Bosch, Mariano Bellina, Christian Fadeuilhe, Miquel Casas, and Josep Antoni Ramos-Quiroga.

Breu resum de resultats: Es va administrar una bateria neuropsicològica a 262 pacients amb TDAH i elevada LE (puntuació en la subescala de LE de la CAARS major o igual a 12) i 550 pacients amb TDAH i baixa LE (puntuació en la subescala de EL de la CAARS menor a 12). El grup d'elevada LE va obtenir puntuacions significativament menors en dígits, lletres i números i cerca de símbols. També en el Trail making test part B i en memòria visual. Respecte al CPT-II, els pacients en el grup d'elevada LE, van obtenir puntuacions significativament més altes en omissions, comissions i perseveracions. No es van identificar diferències en el CVLT-II. Tot i les diferències trobades, aquestes van desaparèixer quan l'efecte del gènere, els símptomes d'inatenció i d'hiperactivitat i les comorbiditats psiquiàtriques van ser considerades.



La naturalesa de la relació entre la LE i el TDAH és encara incerta però podria estar influenciada pels processos neurobiològics subjacents als dos dominis. El principal objectiu d'aquest estudi va ser examinar fins a quin punt els paràmetres neuropsicològics implicats en el TDAH podrien explicar la relació entre aquest trastorn i la LE. Tot i que vàrem trobar diferències significatives en alguns dels paràmetres neuropsicològics avaluats, els nostres resultats rebutgen la hipòtesi que els dèficits neuropsicològics prediuen la LE en adults amb TDAH, fet que està en concordança amb l'estudi de Surman et al (Surman et al., 2015).

Respecte les diferències en el perfil neuropsicològic dels individus amb major o menor LE, el grup d'elevada LE va obtenir puntuacions significativament menors en dígits i lletres i números, indicant majors dificultats en memòria de treball, així com més baixes puntuacions en

cerca de símbols, que està relacionada amb la velocitat de processament. En el Trail making test, els pacients en el grup d'elevada LE van obtenir menors puntuacions en la part B, reflectint dèficits en processos cognitius d'alt nivell com la flexibilitat mental. Aquest grup també va obtenir puntuacions més baixes en memòria visual. Finalment, respecte al CPT-II, els pacients en el grup d'elevada LE, van obtenir puntuacions significativament més altes en omissions, comissions i perseveracions, els quals podien reflectir inatenció i dèficits en el control inhibitori. Aquest grup obtenia un temps de reacció més baix, el qual podia estar relacionat amb velocitat de processament més baixa, i mostrava major variabilitat en l'error estàndard, indicant major inconsistència en la velocitat de resposta. La detectabilitat va ser significativament més alta en el grup amb elevada LE. No es van trobar diferències en el CVLT-II.

Tot i les diferències significatives trobades a nivell univariant, aquestes eren molt petites i, per tant, no tindrien clares implicacions clíniques. És més, quan l'efecte dels símptomes TDAH, la presència de comorbiditats, i el gènere van ser tinguts en compte, la influència dels paràmetres neuropsicològics va desaparèixer per complet, amb l'excepció de les comissions. Aquests resultats suggereixen que les dificultats identificades a nivell neuropsicològic podrien no ser un important contribuent a la manifestació de la LE. Els nostres resultats són doncs consistents amb resultats recents que reportaven que les alteracions en funcions executives no expliquen la relació entre la LE i el TDAH en adults (Surman et al., 2015).

De fet, una metaanàlisi (Boonstra, Oosterlaan, Sergeant, & Buitelaar, 2005) que va analitzar les funcions executives en pacients amb TDAH posa en dubte els models de TDAH que depenen principalment en funcions executives com a explicació d'aquest trastorn com el model de Barkley (Barkley, 1997a), doncs ells no troben diferències entre funcions executives i no executives en pacients amb TDAH. D'acord amb això, estudis longitudinals de TDAH mostren dissociació entre FE i estatus del TDAH en l'edat adulta, suggerint que les mesures de control executiu no estan relacionades amb la persistència o remissió del TDAH i per tant que aquests dèficits no es requereixen pel manteniment del

TDAH a l'adult (Cheung et al., 2016; M. van Lieshout, Luman, Buitelaar, Rommelse, & Oosterlaan, 2013). Aquests resultats generen dubtes sobre l'actual èmfasis en recerca en funcions executives en TDAH, la qual necessita importants canvis metodològics abans no puguem decidir a favor o en contra de la hipòtesis de les funcions executives en el TDAH.

En aquesta línia la hipòtesi afectiva continuaria guanyant terreny. Tot i així dels nostres resultats no en podem extreure conclusions respecte a la validesa d'aquesta segona teoria doncs son processos que no han estat avaluats. La hipòtesi afectiva, on hi destacaria el paper de la disregulació de l'amígdala, si que ha estat avalada per estudis com el de Hulvershorn et al (Hulvershorn et al., 2014) que va mostrar que els dèficits en regulació emocional estaven associats amb una connectivitat intrínseca funcional amígdala-cortical alterada en nens amb TDAH i LE. De fet, Shaw i col·ls. (Shaw et al., 2014) en la seva revisió proposen un model en que la LE en el TDAH implica disfuncions a l'amígdala, còrtex orbitofrontal i l'estriat ventral, les regions en la interfície entre cognició i emoció (còrtex prefrontal medial i ventrolateral) serien regions que podrien estar relacionades amb l'assignació anormal d'atenció als estímuls emocionals i finalment els centres corticals més elevats involucrats en control motor, monitorització d'estímuls destacats i en canvi d'atenció de manera flexible (còrtex prefrontal dorsolateral i còrtex parietal) jugarien un paper molt més indirecte.

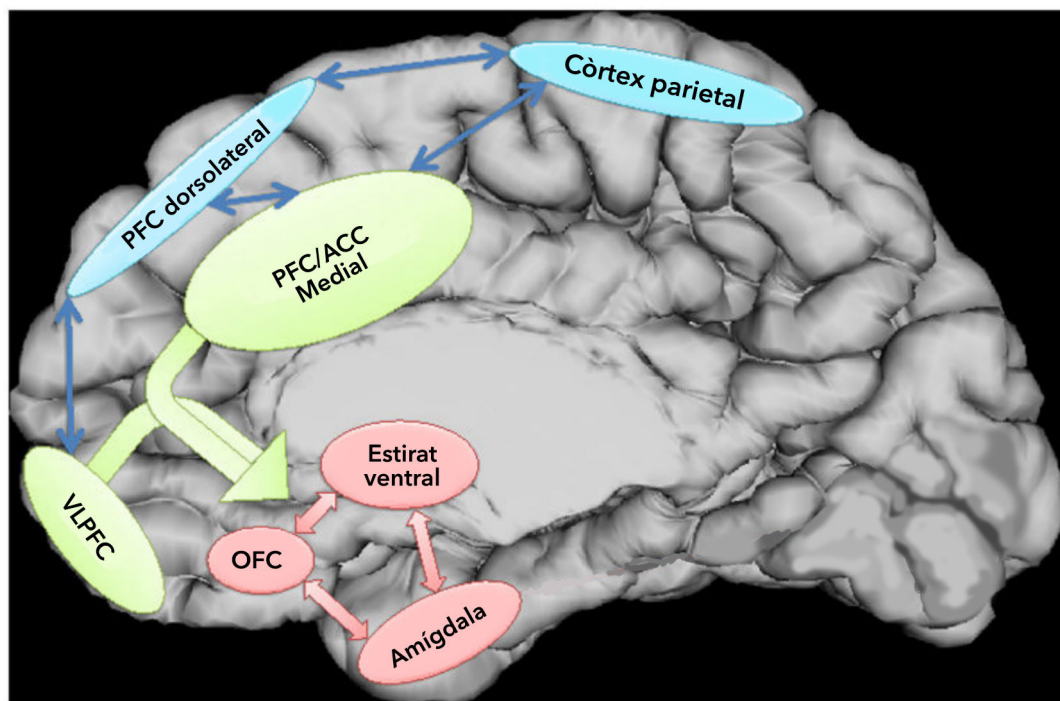


Figura 12. Circuits neuronals implicats en la LE en el TDAH. El circuit subjacent a dèficits en orientació a estímuls emocionals està marcat en vermell. Les regions a la interfície entre emoció i circuits cognitius, focalització d'atenció a estímuls emocionals està marcat en verd. El circuit implicat en control cognitiu, planificació motora i atenció està marcat en blau. OFC= còrtex orbitofrontal; VLPC= còrtex prefrontal ventrolateral; ACC: Còrtex cingulat anterior; PFC= còrtex prefrontal (adaptació de Shaw et al 2014).

En la mateixa línia, una recent mega-anàlisi transversal de diferències en volum subcortical cerebral (nens i adults) i controls, mostrava la major mida d'efecte en el volum amigdalar, relacionant aquesta regió amb els problemes de regulació emocional trobats en la població amb TDAH (Hoogman et al., 2017).

En resum doncs el nostre treball, en concordança amb resultats d'estudis de neuroimatge, suggereix que les disfuncions neuropsicològiques no explicarien la relació entre la LE i el TDAH.

4. Substrat genètic de la relació entre Labilitat Emocional i TDAH

Genome-wide analysis of emotional lability in adult attention deficit hyperactivity disorder. **Laura Gisbert**, Laura Vilar, Paula Rovira, Cristina Sánchez-Mora, Mireia Pagerols, Iris Garcia-Martínez, Vanesa Richarte, Montserrat Corrales, Miguel Casas, Josep Antoni Ramos-Quiroga, María Soler Artigas, Marta Ribasés.

Breu resum de resultats: Es va dur a terme un GWAS en LE en 563 subjectes adults amb TDAH. Tot i no obtenir diferències significatives a escala genòmica, els resultats varen destacar gens relacionats amb la neurotransmissió, funció cognitiva i un ampli ventall de trastorns psiquiàtrics que tenen la LE com a característica en comú. En una segona fase, vàrem detectar tendències preliminars d'associació entre el PRS basat en la inestabilitat de l'humor d'una mostra del UK Biobank i la LE en la nostra cohort clínica de TDAH.



L'objectiu del darrer estudi va ser analitzar el substrat genètic de la relació entre la LE i el TDAH. D'acord amb el nostre coneixement, aquest és el primer estudi que investiga les bases genètiques de la LE en adults amb TDAH des d'una perspectiva de GWAS. Tot i que no vàrem detectar resultats significatius a escala genòmica, els nostres resultats aporten evidències preliminars per la implicació de gens rellevants en el context de la LE, incloent gens relacionats amb adhesió del substrat cel·lular, senyalització de la neurotransmissió, malalties neurològiques i trastorns psiquiàtrics.

Tot i que els resultats del present estudi suggereixen gens interessants i potencials per a la LE en el TDAH, el fet de si el TDAH amb disregulació emocional representa un grup genètic diferent o ambdues comparteixen una càrrega genètica comuna, encara es desconeix. Per una banda el GWAS més gran en LE va ser dut a terme utilitzant la mostra del UK Biobank (53.525 casos i 60.443 controls) i va mostrar que no hi havia correlació genètica entre el TDAH i la LE tot i que sovint coexisteixen (Ward et al., 2017), tot i així troballes basades en estudis de bessons o

de cosegregació familiar així com anàlisis de risc poligènic en irritabilitat primerenca, recolzen una moderada superposició genètica entre els dos dominis de símptomes (Riglin et al., 2017; Shaw et al., 2014).

La senyal més significativa del nostre GWAS, rs2165472, està localitzada 1.1Mb en direcció 3' al gen *LPNH3*, el qual codifica per un receptor d'adhesió neuronal acoblat a proteïnes G de la família de les latrofilines (LPHN) que s'expressa al cervell (Acosta et al., 2016). Aquest juga un paper en el desenvolupament de les sinapsis glutamatèrgiques (O'Sullivan, Martini, von Daake, Comoletti, & Ghosh, 2014) i ha estat àmpliament associat al TDAH i a la severitat clínica, pronòstic, resposta al tractament i condicions comòrbides com alteracions de conducta i el TUS (Acosta et al., 2016; Arcos-Burgos et al., 2019; Soler Artigas et al., 2019). El fet que la senyal més significativa trobada en aquest estudi estigui relacionada amb una forma més severa de TDAH fa d'aquest un resultat interessant doncs tal i com s'ha vist, la LE s'associa també a una forma més severa i amb pitjor pronòstic del trastorn i per tant aniria en línia amb que el TDAH amb LE podria tenir un substrat genètic diferenciat. Tot i així els nostres resultats son només evidències preliminars que cal contrastar en mostres més amplies.

Entre les senyals més significatives, també vàrem identificar SNPs localitzats entre, o a prop d'altres gens d'interès per la inestabilitat emocional incloent el *FOXK1* (*Forkhead box protein K1*), expressat en àrees cerebrals claus per a la funció cognitiva (Wijchers, Hoekman, Burbach, & Smidt, 2006); el *GABRG3* (*Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptor Gamma3 Subunit*), el qual codifica una subunitat del receptor de l'àcid gamma-aminobutíric, o el *GRM5* (receptor metabotrópic de glutamat 5), un receptor del glutamat. Aquests estan altament implicats en la neurotransmissió i la funció cerebral normal i han estat altament associats amb una varietat de trastorns psiquiàtrics incloent ansietat, trastorn bipolar, TUS, autisme o trastorn depressiu major (Fatemi & Folsom, 2015).

L'estudi d'associació basat en gens va mostrar 1.016 gens nominalment associats a la LE ($P < 0,05$). La senyal més significativa,

el gen *OR9A4* (Receptor Olfactori 9A4), ha estat associat a anorèxia (Wade et al., 2013), una condició que presenta notables dificultats en la regulació emocional. Altres troballes rellevants inclouen el gen *PFN1*, el *CTBP1*, l'*ASS1* o el *CORO2b*. Mutacions en el gen *PFN1* s'han evidenciat en pacients amb esclerosi lateral amiotròfica, causant degeneració neuronal, probablement a través de la disregulació de diverses funcions cel·lulars on participa el *PFN1*, incloent, polimerització de l'actina, i estructura i activitat sinàptiques (Smith et al., 2015). El gen *CTBP1*, està involucrat en la regulació de l'expressió gènica durant el desenvolupament i exhibeix expressió anormal en sang en pacients amb esquizofrènia i trastorn bipolar (Tsuang et al., 2005) i finalment l'expressió del gen *ASS1* va trobar-se disminuïda en mostres d'orina de subjectes amb trastorn depressiu major (Wu et al., 2015). Finalment el gen *CORO2b* que podria també jugar un paper en la reorganització de la estructura de la actina neural i que és principalment expressat al cervell, es troba en una regió genòmica en el cromosoma 15 associada amb diversos trastorns neuropsiquiàtrics incloent alteracions de conducta i dificultats intel·lectuals (MacIntyre et al., 2003).

L'anàlisi competitiu de conjunts de gens també va destacar un ampli rang de vies, processos cel·lulars i complexes moleculars importants en el desenvolupament de diversos trastorns psiquiàtrics i neurodegeneratius. El segon terme Gene Ontology (GO) més significatiu, la *regulació de l'activació dels mastòcits*, va mostrar resultats interessants en models animals on la manca d'aquestes cèl·lules va provocar clínica similar a estats d'ansietat suggerint un rol en la modulació de la conducta (Nautiyal, Ribeiro, Pfaff, & Silver, 2008). El *procés metabòlic del nucleòsid trifosfat* també es va trobar enriquit en una base de dades de TDAH combinat i autisme en un estudi de CNV (Martin et al., 2014). El *node de ranvier (NOR)*, una altra de les nostres troballes més significatives, és essencial per la correcta preparació dels potencials d'acció al llarg dels axons. Hi ha forta evidència que les anormalitats en l'expressió de gens crucials per a la funcionalitat del NOR estan associats a dificultats cognitives en individus amb esquizofrènia (Roussos et al., 2012). Per altra banda també s'han

aportat proves preliminars de la sobrerrepresentació de gens en vies de particular interès per a trastorns psiquiàtrics entre els quals destaquem els *complexes de senyalització de captació de p75NTR*, involucrat en la formació i supervivència de les neurones (Dechant & Barde, 2002), *la via de la calcineurina*, essencial per als processos sinàptics (Xia & Storm, 2005) o els *esdeveniments p38MAPK* associat amb la diferenciació, desenvolupament i mort neuronal (Ibrahim et al., 2017).

En una segona fase, vàrem construir un PRS basant-nos en les dades en LE del UK Biobank (Ward et al., 2017) i vam avaluar la seva associació amb la LE en la nostra cohort clínica de TDAH per provar si la LE en una mostra clínica de subjectes amb TDAH i en la població general comparteixen una càrrega genètica comuna. Tot i que sense ser significatiu, vàrem detectar tendències preliminars d'associació entre el PRS basat en la inestabilitat de l'humor de la mostra del UK Biobank i la LE en la nostra cohort clínica de TDAH, fet que també suggereix un substrat genètic comú entre LE en població general i en població clínica diagnosticada de TDAH. Aquests resultats es troben en línia amb els reportats recentment per Riglin i col·l. (Riglin et al., 2017). Aquests autors varen observar associacions entre PRS de TDAH i irritabilitat primerenca en una cohort poblacional i en una mostra clínica de TDAH. En el seu estudi en la mostra de TDAH els individus eren categoritzats com a irritables si en la *Child and Adolescent Psychiatric Assessment* (CAPA) presentaven mínim un dels tres símptomes (rebequeries severes, fàcilment enfadable i enfadat/ressentit) freqüentment en els passats tres mesos. La irritabilitat en aquest estudi té doncs, com podem observar pels símptomes descrits, cert solapament amb el concepte de LE utilitzat en el nostre treball.

Tot i que els resultats del GWAS en inestabilitat de l'humor duts a terme pel UK Biobank no varen mostrar correlació genètica entre aquests dos dominis de símptomes (Ward et al., 2017), els nostres resultats junt amb troballes prèvies en bessons o estudis de co-segregació familiar així com el PRS en irritabilitat primerenca comentat, recolzen una superposició genètica moderada entre TDAH i LE (Riglin et al., 2017; Shaw et al., 2014; Surman et al., 2011).

En resum els nostres resultats emfatitzen la necessitat de més estudis en altres mostres per a confirmar aquestes troballes i així entendre els fonaments genètics de la LE i la seva vinculació amb el TDAH.

5. Consideracions globals

L'objectiu global del present treball de tesi doctoral ha estat el d'ampliar el coneixement sobre la relació entre la LE i el TDAH. Es van dissenyar tres estudis per tal d'analitzar aquesta relació desde tres perspectives diferents, dues a nivell clínic i una a nivell genètic. Cadascun dels treballs ha permès aportar noves informacions o bé recolzar hipòtesis prèvies sobre aquesta relació. Tot i tractar-se de tres treballs independents, alguns dels resultats principals poden relacionar-se entre si donant més validesa als mateixos.

Les dades del nostre GWAS suggereixen una probable superposició genètica entre el TDAH i la LE, fet que està en concordança amb haver identificat en el grup de subjectes amb TDAH i LE més antecedents familiars de TDAH que no pas de trastorns afectius, indicant que la presència de LE està probablement més relacionada amb el TDAH en sí i no tant amb les comorbiditats. Per altra banda, fins a un 30% dels individus adults amb TDAH i LE identifiquen ja aquests símptomes a la infantesa i els nostres resultats determinen que aquests símptomes a la infantesa son els que millor prediuen la LE en l'edat adulta suggerint que aquest és un tret present des dels primers anys de vida i a l'hora persistent, donant suport a la noció d'una superposició genètica entre ambdós dominis.

D'acord amb resultats d'estudis previs (Barkley, 2010a; Bunford et al., 2014; Surman et al., 2013; Vidal et al., 2014), el grup de subjectes amb TDAH i LE en els nostres treballs presenta major severitat de símptomes nuclears i pitjor pronòstic i funcionalitat global, resultats que poden correlacionar-se amb les troballes genètiques, estant la nostra senyal més significativa, *LPNH3*, relacionada amb una forma més severa de TDAH, pitjor pronòstic, resposta al tractament i majors condicions comòrbides com alteracions de conducta i el TUS.

La LE no s'ha trobat relacionada amb variables neuropsicològiques que valoren funcions executives tradicionalment associades al TDAH, i tot i que no ha estat específicament avaluat en els nostres treballs, dels resultats d'estudis de neuroimatge (Hulvershorn et al., 2014; Hoogman et al., 2017) si podem destacar la implicació d'altres àrees a nivell cerebral com és l'amígdala, en la relació entre LE i TDAH. Això estaria en línia amb les dades del nostre GWAS donat que entre les senyals més significatives, destaquen SNPs localitzats entre, o a prop de, altres gens d'interès per la inestabilitat emocional claus per la funció cognitiva, altament implicats en la neurotransmissió i la funció cerebral normal, i associats amb una varietat de trastorns psiquiàtrics incloent ansietat, trastorn bipolar, TUS, autisme o trastorn depressiu major, trastorns en els que l'amígdala hi juga també un paper important. Per altra banda, en l'anàlisi competitiu de conjunts de gens s'han detectat un ampli rang de vies, processos cel·lulars i complexes moleculars importants en el desenvolupament de diversos trastorns psiquiàtrics i neurodegeneratius. Aquests resultats en conjunt assenyalen la LE com a un constructe transdiagnòstic.

En resum el conjunt de les nostres troballes destaca la importància de la LE en el TDAH i aporta més informació al coneixement d'aquesta relació. Per una banda els nostres resultats aporten informació sobre la LE com a tret d'inici a la infància, persistent i relacionat amb la persistència del TDAH mateix. Per una altra, amb l'estudi amb una mostra més amplia en subjectes adults amb TDAH, afegim nova informació per a descartar la hipòtesi de la disfunció neuropsicològica com a explicació de la relació entre el TDAH i la LE. Finalment hem aportat dades sobre possible gens que podrien intervenir en aquesta relació així com destacar un possible substrat genètic comú entre el TDAH i la LE.

6. Limitacions

Els resultats dels diferents estudis inclosos en la present tesi doctoral han de ser interpretats amb cura, considerant un nombre de limitacions que han estat identificades. Exposarem en primer lloc dins l'apartat de limitacions generals, aquelles que son comunes als tres estudis.

6.1 Limitacions Generals

Primerament, cal destacar que ens hem focalitzat en mesures de LE autoreportades, i és sabut que hi pot haver limitacions en els símptomes psiquiàtrics que els individus poden identificar en si mateixos. Per tant, línies de recerca futures haurien d'incorporar mesures més exhaustives i objectives d'aquest constructe. Tot i així, hi ha evidència que els adults amb TDAH són informants fiables de la seva simptomatologia (Kooij et al., 2008).

En segon lloc, els nostres punts de tall en la subescala de LE de la CAARS (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999) i de la WURS (Rodríguez Jiménez et al., 2001) podrien haver infraestimat la prevalença de LE, no obstant això, un llindar restrictiu assegura el fet de rebutjar falsos positius i per tant garantir la presència dels símptomes avaluats.

Tercer, hi ha varies definicions per LE i diferents escales per a mesurar aquest constructe i de fet el grau en que els diferents conceptes, utilitzats com a sinònims, i les escales, estan avaluant el mateix, és essencialment desconegut. Nosaltres vàrem utilitzar la definició de Conners de LE referint-se a irritabilitat, canvis d'humor impredecibles, treure fàcilment de polleguera, temperament fort, baixa tolerància a la frustració i dificultats en el maneig de la ira i la ràbia doncs la CAARS (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999) és la única mesura psicomètrica validada a l'espanyol que conté ítems específics per a mesurar LE en adults amb TDAH (Amador-Campos, Gómez-Benito, & Ramos-Quiroga, 2014). Tot i que aquesta subescala de la CAARS (Conners, Erhardt & Sparrow, 1999) ha estat demostrada com una bona mesura de la LE en el TDAH (Rösler et al., 2010), un consens sobre quina definició utilitzar i com mesurar aquest constructe, és necessari doncs no existeix a dia d'avui un *gold standard*.

Quart, donada la naturalesa transversal dels estudis, no podem inferir causalitat dels nostres resultats. Per tant són necessaris estudis prospectius longitudinals per a millorar el coneixement sobre l'inici temporal de la LE en subjectes amb TDAH.

Finalment les dades van ser obtingudes amb una mostra de subjectes caucàsics , per tant, és important replicar les nostres troballes amb mostres d'ètnia diversa per a poder generalitzar els resultats obtinguts.

6.2 Limitacions Específiques

A part de les limitacions comunes als tres estudis anteriorment mencionades, cal tenir en compte les següents consideracions, específiques de cada treball, a l'hora d'interpretar els resultats de la present tesi doctoral.

Respecte a les limitacions en el primer estudi, destacar que la nostra mesura de LE a la infància era retrospectiva, pel que fora bo dissenyar estudis longitudinals per tal de replicar els nostres resultats. Tot i així, tal i com s'ha comentat, l'evidència recolza la fiabilitat dels subjectes amb TDAH com a autoinformadors de la seva simptomatologia (Kooij et al., 2008).

En el segon estudi, només es varen incloure mesures neuropsicològiques a partir de les quals no se'n podia estudiar la funcionalitat amigdalar i per tant no s'ha pogut aportar informació sobre la hipòtesi que implica la disregulació en funció o connectivitat d'aquesta. De tota manera, els nostres resultats confirmen troballes d'estudis previs que suggereixen que els dèficits neuropsicològics no semblen predir la LE en el TDAH i que per tant cal considerar mecanismes alternatius per a aclarir aquesta associació.

Finalment en el tercer estudi subratllar com a principal limitació la modesta mida de la mostra, la qual no té prou poder com per identificar senyals significatives a escala genòmica i ens ha impedit probablement detectar variants amb efectes modestos. Tot i utilitzar un model de regressió logística de probabilitats proporcionals per a obtenir el màxim rendiment de les nostres dades donada la seva naturalesa ordinal, no hem pogut arribar a cap conclusió definitiva.

7. Perspectives de futur

Els resultats dels estudis que conformen l'actual tesi doctoral aporten informació innovadora i rellevant que permet avançar en el coneixement de la relació entre LE i TDAH.

No obstant això, considerem que encara hi ha buits de coneixement importants i per tant es requereix un nombre considerable d'estudis que abordin les limitacions dels anteriors dissenys i proporcionin dades consistents.

En aquest sentit sobretot a nivell d'estudis genètics, resulta indispensable l'obtenció de mostres més àmplies a través de consorcis formats per diferents equips d'investigació. L'establiment d'aquest tipus de col·laboracions, tanmateix, comporta el risc d'incrementar l'heterogeneïtat genètica i fenotípica, motiu pel qual convé seleccionar grups ètnicament homogenis i estandarditzar els protocols metodològics referits als criteris d'inclusió/exclusió, el fenotip d'estudi i els instruments d'avaluació.

Un altre factor crític que convindrà consensuar és una definició i un terme per la LE per a millorar la qualitat de les diverses investigacions i assegurar que els resultats que es comparen estan avaluant els mateixos conceptes.

Tal i com hem destacat en les nostres limitacions, és important dissenyar estudis longitudinals que permetin inferir causalitat. Ampliar el nombre d'estudis de neuroimatge funcional pot també permetre aprofundir en el substrat fisiopatològic de la relació LE-TDAH aclarint principalment la implicació de l'amígdala i la seva connectivitat.

A nivell clínic considerem important implementar despistatges per clínica de LE des de fases primerenques de la detecció del TDAH així com realitzar un abordatge d'aquesta per tal de garantir una millor evolució del trastorn. Finalment destacar que cal tenir en compte el TDAH quan la presentació clínica inicial en un subjecte és de LE per a no caure en errors diagnòstics que puguin comprometre la progressió clínica del pacient.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

1. Les nostres dades sociodemogràfiques derivades del present estudi han permès recolzar els resultats d'estudis previs que destaquen que la LE és prevalent entre els subjectes adults amb TDAH i que contribueix a un pitjor funcionament a nivell laboral/acadèmic, social i familiar.
2. Els símptomes de LE objectivats en subjectes adults amb TDAH poden detectar-se a la infantesa.
3. La simptomatologia de LE en la infantesa és el principal predictor d'aquesta mateixa simptomatologia en l'edat adulta en individus amb TDAH, destacant així mateix la persistència d'aquest tret i la seva relació amb la persistència del TDAH en l'adult.
4. El subtipus combinat de TDAH, les comorbiditats psiquiàtriques, la història familiar de TDAH i l'abús físic estan relacionats amb el desenvolupament/ persistència de la LE en subjectes adults amb TDAH.
5. Si un individu presenta símptomes de LE com baixa tolerància a la frustració, irritabilitat o dificultats en la gestió de la ràbia, cal valorar l'existència d'un TDAH subjacent.
6. La identificació de major freqüència d'antecedents familiars de TDAH, però no de trastorns de l'estat d'ànim en el grup de subjectes amb TDAH i LE suggereix la possibilitat de considerar la LE com a símptoma nuclear del TDAH més relacionat amb el TDAH en si i no pas amb les comorbiditats.
7. El rendiment en funcions executives en subjectes amb TDAH a l'edat adulta no està associat amb la simptomatologia de LE.

8. Les diferències en el perfil neuropsicològic avaluat mitjançant la *Weschler Adult Intelligence Scale-III*, la *Weschler Memory Scale Revised*, el *California Verbal Learning Test-II*, el *Continuous Performance Test-II* i el *Trail Making Test* entre els subjectes amb TDAH amb i sense LE, son lleus i no tenen clares implicacions clíniques.
9. Múltiples gens involucrats en el sistema nerviós central, la funció cognitiva i un ampli ventall de trastorn psiquiàtrics podrien estar relacionats amb la presència de LE en subjectes amb TDAH.
10. Les dades del PRS basat en la inestabilitat de l'humor en la cohort del UK Biobank i la LE en la nostra cohort clínica de TDAH suggereixen que la LE en la població general i en subjectes diagnosticats de TDAH podria tenir un substrat genètic comú.

BIBLIOGRAFIA

- 1000 Genomes Project Consortium, Auton, A., Brooks, L. D., Durbin, R. M., Garrison, E. P., Kang, H. M., ... Abecasis, G. R. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, *526*(7571), 68-74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>.
- Aagaard, L., & Hansen, E. H. (2011). The occurrence of adverse drug reactions reported for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in the pediatric population: a qualitative review of empirical studies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *7*, 729. <https://doi.org/10.2147/NDT.S26403>.
- Achenbach TM (1991). Manual for the Child Behavior Checklist/ 4-18 and the 1991 Profile. University of Vermont, Department of Psychiatry : Burlington, VT.
- Acosta, M. T., Swanson, J., Stehli, A., Molina, B. S. G., Martinez, A. F., Arcos-Burgos, M., ... Muenke, M. (2016). *ADGRL3* (*LPHN3*) variants are associated with a refined phenotype of ADHD in the MTA study. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, *4*(5), 540-547. <https://doi.org/10.1002/mgg3.230>.
- Adler, L., Tanaka, Y., Williams, D., Trzepacz, P.T., Goto, T., Allen, A.J., et al. (2014a). Executive function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder during treatment with atomoxetine in a randomized, placebo-controlled: withdrawal study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. *34*, 461-466.
- Adler, L. A., Clemow, D. B., Williams, D. W., & Durell, T. M. (2014b). Atomoxetine effects on executive function as measured by the BRIEF-a in young adults with ADHD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One*, *9*(8), e104175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104175>.
- Adler, L. A., Dirks, B., Deas, P. F., Raychaudhuri, A., Dauphin, M. R., Lasser, R. A., & Weisler, R. H. (2013). Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from

- a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(7), 694-702. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m08144>.
- Akutagava-Martins, G. C., Salatino-Oliveira, A., Kieling, C. C., Rohde, L. A., & Hutz, M. H. (2013). Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: current findings and future directions. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(4), 435-445. <https://doi.org/10.1586/ern.13.30>.
- Aleman, S., Ribasés, M., Vilor-Tejedor, N., Bustamante, M., Sánchez-Mora, C., Bosch, R., ... Sunyer, J. (2015). New suggestive genetic loci and biological pathways for attention function in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*, 168 (6), 459-470.
- Amador-Campos, J. A., Gómez-Benito, J., & Ramos-Quiroga, J. A. (2014). The Conners' Adult ADHD Rating Scales—Short self-report and observer forms: Psychometric properties of the Catalan version. *Journal of Attention Disorders*, 18, 671-679. doi:10.1177/1087054712446831
- American Psychiatric Association. (n.d.). American Psychiatric Association. (2002). Multi-axial assessment. In DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (p. 5th ed).
- Anastopoulos, A. D., Smith, T. F., Garrett, M. E., Morrissey-Kane, E., Schatz, N. K., Sommer, J. L., ... Ashley-Koch, A. (2011). Self-Regulation of Emotion, Functional Impairment, and Comorbidity Among Children With AD/HD. *Journal of Attention Disorders*, 15(7), 583-92. <https://doi.org/10.1177/1087054710370567>.
- Antshel, K. M., Faraone, S. V., & Gordon, M. (2014). Cognitive Behavioral Treatment Outcomes in Adolescent ADHD.

- Journal of Attention Disorders*, 18(6), 483-495. <https://doi.org/10.1177/1087054712443155>.
- Arcos-Burgos, M., Vélez, J. I., Martínez, A. F., Ribasés, M., Ramos-Quiroga, J. A., Sánchez-Mora, C., ... Muenke, M. (2019). ADGRL3 (LPHN3) variants predict substance use disorder. *Translational Psychiatry*, 9(1), 42. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0396-7>.
- Arnsten, A. F. T., & Rubia, K. (2012). Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(4), 356-67. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.008>.
- Atkinson, M., & Hollis, C. (2010). NICE guideline: attention deficit hyperactivity disorder. *Archives of Disease in Childhood. Education and Practice Edition*, 95(1), 24-7. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.175943>.
- Balding, D. J. (2006). A tutorial on statistical methods for population association studies. *Nature Reviews Genetics*, 7(10), 781-791. <https://doi.org/10.1038/nrg1916>
- Banaschewski, T., Jennen-Steinmetz, C., Brandeis, D., Buitelaar, J. K., Kuntsi, J., Poustka, L., ... Asherson, P. (2012). Neuropsychological correlates of emotional lability in children with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 53(11), 1139-1148. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02596.x>.
- Banaschewski, T., Soutullo, C., Lecendreux, M., Johnson, M., Zuddas, A., Hodgkins, P., ... Coghill, D. (2013). Health-Related Quality of Life and Functional Outcomes from a Randomized, Controlled Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*, 27(10), 829-840. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0095-5>.
- Barkley, R. A. (1997a). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121(1), 65-94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>

- Barkley, R. A. (2010a). Deficient emotional self-regulation: a core component of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of ADHD and Related Disorders.*, 1(2), 5-37. Retrieved from papers3://publication/uuid/DD2C3272-5BE1-4308-8877-25BDBB25F3A9.
- Barkley, R. A., & Murphy, K. (2010a). The use of emotional dysregulation as an endophenotype for genetic studies in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. ADHD Related Disord.* 4, 29-38 (2010). *Journal of ADHD & Related Disorders*, 1(4), 31-38.
- Barkley, R.A. (2015). Emotional dysregulation is a core component of ADHD. In R.A. Barkley (Ed.), *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment* (4th edn). New York: Guilford Press.
- Barkley R. ADHD in adults: Comorbidity and adaptive impairments. NIMH Grant number1R01MH054509-01A2. 1997b.
- Barkley, R. A. (2012). *Barkley Deficits in Executive Functioning Scale—Children and Adolescents (BDEFS-CA)*. New York, NY, US: Guilford Press.
- Barkley, R. A., & Fischer, M. (2010). The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(5), 503-13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431470>.
- Barkley RA, Murphy K. (2010b). Deficient emotional self-regulation in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): the relative contributions of emotional impulsiveness and ADHD symptoms to adaptive impairments in major life activities. *J ADHD Relat Disord.* 2010;1(4):5-28.
- Barkley, R. A., Fischer, M., Smallish, L., & Fletcher, K. (2006). Young Adult Outcome of Hyperactive Children: Adaptive Functioning in Major Life Activities. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(2), 192-202. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000189134.97436.e2>.

- Barkley, R. A. (2010b). Differential Diagnosis of Adults With ADHD: the role of executive function and self-regulation. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(07), e17. <https://doi.org/10.4088/JCP.9066tx1c>.
- Biederman, J., Mick, E., Fried, R., Wilner, N., Spencer, T. J., & Faraone, S. V. (2011). Are stimulants effective in the treatment of executive function deficits? Results from a randomized double blind study of OROS-methylphenidate in adults with ADHD. *European Neuropsychopharmacology*, 21(7), 508-515. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.11.005>.
- Biederman, J., Petty, C. R., Day, H., Goldin, R. L., Spencer, T., Faraone, S. V., ... Wozniak, J. (2012). Severity of the aggression/anxiety-depression/attention child behavior checklist profile discriminates between different levels of deficits in emotional regulation in youth with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics : JDBP*, 33(3), 236-43. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3182475267>.
- Biederman, J., Spencer, T., Lomedico, A., Day, H., Petty, C. R., & Faraone, S. V. (2012). Deficient emotional self-regulation and pediatric attention deficit hyperactivity disorder: a family risk analysis. *Psychol Med*, 42(3), 639-646. <https://doi.org/10.1017/s0033291711001644>.
- Biederman, J., Wigal, S. B., Spencer, T. J., McGough, J. J., & Mays, D. A. (2006). A post hoc subgroup analysis of an 18-day randomized controlled trial comparing the tolerability and efficacy of mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Therapeutics*, 28(2), 280-293. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.02.008>
- Biederman J1, Spencer TJ, Petty C, Hyder LL, O'Connor KB, Surman CB, F. S. (2012). Longitudinal course of deficient emotional self-regulation CBCL profile in youth with ADHD: prospective controlled study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 8, 267-276. <https://doi.org/10.2147/NDT.S29670>.
- Bilodeau, M., Simon, T., Beauchamp, M. H., Lespérance, P., Dubreucq, S., Dorée, J.-P., & Tourjman, S. V. (2014). Duloxetine in Adults With

- ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 18(2), 169-175. <https://doi.org/10.1177/1087054712443157>.
- Blader, J. C., Pliszka, S. R., Kafantaris, V., Foley, C. A., Crowell, J. A., Carlson, G. A., ... Daviss, W. B. (2013). Callous-Unemotional Traits, Proactive Aggression, and Treatment Outcomes of Aggressive Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(12), 1281-1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.08.024>.
- Blader, J. C., Pliszka, S. R., Kafantaris, V., Sauder, C., Posner, J., Foley, C. A., ... Margulies, D. M. (2016). Prevalence and Treatment Outcomes of Persistent Negative Mood Among Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Aggressive Behavior. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(2), 164-73. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0112>.
- Bonvicini, C., Faraone, S. V., & Scassellati, C. (2016). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Molecular Psychiatry*, 21(7), 872-884. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.74>.
- Boonstra, A. M., Oosterlaan, J., Sergeant, J. A., & Buitelaar, J. K. (2005). Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychological Medicine*, 35(8), 1097-108. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116936>.
- Bradley, B., Westen, D., Mercer, K. B., Binder, E. B., Jovanovic, T., Crain, D., ... Heim, C. (2011). Association between childhood maltreatment and adult emotional dysregulation in a low-income, urban, African American sample: Moderation by oxytocin receptor gene. *Development and Psychopathology*, 23(2), 439-452. <https://doi.org/10.1007/s12671-013-0269-8>.
- Brevik, E. J., van Donkelaar, M. M., Weber, H., Sánchez-Mora, C., Jacob, C., Rivero, O., ... Zayats, T. (2016). Genome-wide analyses of aggressiveness in attention-deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*, 171(5), 733-747.

- Brotman, M. A., Schmajuk, M., Rich, B. A., Dickstein, D. P., Guyer, A. E., Costello, E. J., ... Leibenluft, E. (2006). Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biological Psychiatry*, *60*(9), 991-7. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.042>.
- Brown, P., Capella, C., & Antivilo, A. (2015). Propiedades psicométricas de la versión para padres del Strengths and Difficulties Questionnaire. *Revista de Psicología*, *23*(2), 28-44. <https://doi.org/10.5354/0719-0581.2014.36146>.
- Brown, T. (1996). The Brown ADD Scales. The Psychological Corporation, TX, USA.
- Brown, T. E., Holdnack, J., Saylor, K., Adler, L., Spencer, T., Williams, D. W., ... Kelsey, D. (2011). Effect of Atomoxetine on Executive Function Impairments in Adults With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, *15*(2), 130-138. <https://doi.org/10.1177/1087054709356165>.
- Buckholtz, J. W., & Meyer-Lindenberg, A. (2008). MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends in Neurosciences*, *31*(3), 120-129. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.12.006>.
- Bunford, N., Evans, S. W., & Langberg, J. M. (2014). Emotion Dysregulation Is Associated With Social Impairment Among Young Adolescents With ADHD. *Journal of Attention Disorders*. <https://doi.org/10.1177/1087054714527793>.
- Bunford, N., Evans, S. W., & Wymbs, F. (2015). ADHD and Emotion Dysregulation Among Children and Adolescents. *Clinical Child and Family Psychology Review*. <https://doi.org/10.1007/s10567-015-0187-5>.
- Cairncross, M., & Miller, C. J. (2016). The Effectiveness of Mindfulness-Based Therapies for ADHD: A Meta-Analytic Review. *Journal of Attention Disorders*, 108705471562530. <https://doi.org/10.1177/1087054715625301>.

- Canli, T., & Lesch, K.-P. (2007). Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nature Neuroscience*, *10*(9), 1103-9. <https://doi.org/10.1038/nn1964>.
- Castells, X., Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Nogueira, M., & Casas, M. (2011). Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007813.pub2>.
- Chan, R. C. K., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. Y. H. (2008). Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *23*(2), 201-16. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.08.010>.
- Chen, W., Zhou, K., Sham, P., Franke, B., Kuntsi, J., Campbell, D., ... Asherson, P. (2008). DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *147B*(8), 1450-60. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30672>.
- Cheung, C. H., Rijdsdijk, F., McLoughlin, G., Brandeis, D., Banaschewski, T., Asherson, P., ... Milham, M. (2016). Cognitive and neurophysiological markers of ADHD persistence and remission. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.145185>.
- Childress, A. C., Arnold, V., Adeyi, B., Dirks, B., Babcock, T., Scheckner, B., ... Lopez, F. A. (2014). The effects of lisdexamfetamine dimesylate on emotional lability in children 6 to 12 years of age with ADHD in a double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Attention Disorders*, *18*(2), 123-32. <https://doi.org/10.1177/1087054712448252>.
- Childress, A. C., & Sallee, F. R. (2015). Emotional lability in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: Impact of pharmacotherapy. *CNS Drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0264-9>.

- Coccaro, E. F., Ong, A. D., Seroczynski, A. D., & Bergeman, C. S. (2012). Affective intensity and lability: heritability in adult male twins. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 1011-6. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.042>.
- Coghill, D., & Banaschewski, T. (2009). The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(10), 1547-1565. <https://doi.org/10.1586/ern.09.78>.
- Cole, P. M., Martin, S. E., & Dennis, T. A. (2004). Emotion regulation as a scientific construct: Methodological challenges and directions for child development research. *Child Development*, 75(2), 317-333. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00673.x>.
- Conners, CK., Erhardt D., & Sparrow, E. P. (1999). Conners Adult ADHD Rating Scales. North Tonawanda, NY: MultiHealth Systems
- Conners, C.K. (2001). Conners' rating scales-revised. New York: Multi-Health Systems.
- Connor, D. F., Arnsten, A. F., Pearson, G. S., & Greco, G. F. (2014). Guanfacine extended release for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15(11), 1601-1610. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.930437>.
- Cooper, W. O., Habel, L. A., Sox, C. M., Chan, K. A., Arbogast, P. G., Cheetham, T. C., ... Ray, W. A. (2011). ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults. *New England Journal of Medicine*, 365(20), 1896-1904. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110212>.
- Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A. J., Carucci, S., ... Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 5(9), 727-738. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4).

- Cortese, S., & Coghill, D. (2018). Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Looking back, looking forward. *Evidence-Based Mental Health, 21*(4), 173-176. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300050>.
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M. P., & Castellanos, F. X. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *The American Journal of Psychiatry, 169*(10), 1038-55. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11101521>.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013a). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Nature Genetics, 2013 Sep*;45(9):984-94. doi: 10.1038/ng.2711.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013b). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet, 381*(9875), 1371-1379. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62129-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62129-1).
- De Crescenzo, F., Cortese, S., Adamo, N., & Janiri, L. (2017). Pharmacological and non-pharmacological treatment of adults with ADHD: a meta-review. *Evidence Based Mental Health, 20*(1), 4-11. <https://doi.org/10.1136/eb-2016-102415>.
- Dechant, G., & Barde, Y. (2002) Neurotrophin receptor p75 - novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nature Neuroscience, 2002 Nov*;5(11):1131-6. <https://doi.org/10.1038/nn1102-1131>.
- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., ... Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics, 51*(1), 63-75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>.
- Donfrancesco, R., Innocenzi, M., Marano, A., & Biederman, J. (2015). Deficient Emotional Self-Regulation in ADHD Assessed Using a Unique Profile of the Child Behavior Checklist (CBCL): Replication

- in an Italian Study. *Journal of Attention Disorders*, 19(10), 895–900. <https://doi.org/10.1177/1087054712462884>.
- Drabant, E. M., Hariri, A. R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., ... Weinberger, D. R. (2006). Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Archives of General Psychiatry*, 63(12), 1396–1406. [https://doi.org/10.1016/S0084-3970\(08\)70876-4](https://doi.org/10.1016/S0084-3970(08)70876-4).
- DuPaul, G. J., Weyandt, L. L., Rossi, J. S., Vilardo, B. A., O'Dell, S. M., Carson, K. M., ... Swentosky, A. (2012). Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study of the Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate in College Students With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 16(3), 202–220. <https://doi.org/10.1177/1087054711427299>.
- Ebejer, J. L., Duffy, D. L., van der Werf, J., Wright, M. J., Montgomery, G., Gillespie, N. A., ... Medland, S. E. (2013). Genome-wide association study of inattention and hyperactivity-impulsivity measured as quantitative traits. *Twin Research and Human Genetics*, 16(2), 560–574.
- Enard, W., Gehre, S., Hammerschmidt, K., Hölter, S. M., Blass, T., Somel, M., ... Pääbo, S. (2009). A humanized version of Foxp2 affects cortico-basal ganglia circuits in mice. *Cell*, 137(5), 961–71. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.03.041>.
- Etkin, A., Büchel, C., & Gross, J. J. (2015). The neural bases of emotion regulation. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(11), 693–700. <https://doi.org/10.1038/nrn4044>.
- Evangelou, E., Trikalinos, T. A., Salanti, G., & Ioannidis, J. P. A. (2006). Family-Based versus Unrelated Case-Control Designs for Genetic Associations. *PLoS Genetics*, 2(8), e123. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020123>.
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., ... Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>.

- Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, 36(2), 159-165. <https://doi.org/10.1017/S003329170500471X>.
- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 562-575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>.
- Faraone, S. V., & Mick, E. (2010). Molecular Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 33(1), 159-180. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.12.004>.
- Faraone, S. V., Rostain, A. L., Blader, J., Busch, B., Childress, A. C., Connor, D. F., & Newcorn, J. H. (2018). Practitioner Review: Emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder - implications for clinical recognition and intervention. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12899>.
- Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2015). GABA receptor subunit distribution and FMRP-mGluR5 signaling abnormalities in the cerebellum of subjects with schizophrenia, mood disorders, and autism. *Schizophrenia Research*, 167(1-3), 42-56. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.010>.
- Feldman, H. M., & Reiff, M. I. (2014). Attention Deficit-Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*, 370(9), 838-846. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1307215>.
- Fernández de la Cruz, L., Simonoff, E., McGough, J. J., Halperin, J. M., Arnold, L. E., & Stringaris, A. (2015). Treatment of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Irritability: Results From the Multimodal Treatment Study of Children With ADHD (MTA). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(1), 62-70.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.10.006>.
- Finn, P. R., Sharkansky, E. J., Brandt, K. M., & Turcotte, N. (2000). The effects of familial risk, personality, and expectancies on alcohol

- use and abuse. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(1), 122-33. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10740943>.
- Fleckenstein, A. E., Volz, T. J., Riddle, E. L., Gibb, J. W., & Hanson, G. R. (2007). New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47(1), 681-98. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105140>.
- Fliers, E. A., Vasquez, A. A., Poelmans, G., Rommelse, N., Altink, M., Buschgens, C., ... Franke, B. (2012). Genome-wide association study of motor coordination problems in ADHD identifies genes for brain and muscle function. *World Journal of Biological Psychiatry*, 13 (3), 211-222.
- Franke, B., Faraone, S. V, Asherson, P., Buitelaar, J., Bau, C. H. D., Ramos-Quiroga, J. A., ... International Multicentre persistent ADHD CollaboraTion. (2012). The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Molecular Psychiatry*, 17(10), 960-987. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.138>.
- Franke, B., Michelini, G., Asherson, P., Banaschewski, T., Billow, A., Buitelaar, J. K., ... Reif, A. (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 28(10), 1059-1088. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.08.001>.
- Franke, B., Vasquez, A. A., Johansson, S., Hoogman, M., Romanos, J., Boreatti-Hümmer, A., ... Reif, A. (2010). Multicenter Analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR Haplotype in Persistent ADHD Suggests Differential Involvement of the Gene in Childhood and Persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 35(3), 656-664. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.170>.
- Fredriksen, M., Halmøy, A., Faraone, S. V, & Haavik, J. (2013). Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of controlled and naturalistic studies. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23(6), 508-27. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.07.016>.

- Fuller-Thomson, E., & Lewis, D. A. (2015). The relationship between early adversities and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Abuse & Neglect*, 47, 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2015.03.005>.
- Gajria, K., Lu, M., Sikirica, V., Greven, P., Zhong, Y., Qin, P., & Xie, J. (2014). Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - a systematic literature review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 1543-69. <https://doi.org/10.2147/NDT.S65721>.
- Gallo, E. F., & Posner, J. (2016). Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *The Lancet Psychiatry*, 3(6), 555-567. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00096-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00096-1).
- García Fernández, T., González-Pienda, J. A., Rodríguez Pérez, C., Álvarez García, D., & Álvarez Pérez, L. (2014). Psychometric characteristics of the BRIEF scale for the assessment of executive functions in Spanish clinical population. *Psicothema*, 26(1), 47-52. <https://doi.org/10.7334/psicothema2013.149>.
- Geeraerts, S.B., Deutz, M.H.F., Dekovic, M., Bunte, T., Schoemaker, K., Espy, K.A., .. . & Matthys, W. (2015). The Child Behavior Checklist Dysregulation profile in preschool children: A broad dysregulation syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54, 595-602.
- Gibbins, C., & Weiss, M. (2007). Clinical recommendations in current practice guidelines for diagnosis and treatment of ADHD in adults. *Current Psychiatry Reports*, 9(5), 420-6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17915083>.
- Gizer, I. R., Ficks, C., & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics*, 126(1), 51-90. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>.
- Goodman, D. W., Starr, H. L., Ma, Y.-W., Rostain, A. L., Ascher, S., & Armstrong, R. B. (2017). Randomized, 6-Week, Placebo-Controlled Study of Treatment for Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.

- The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(01), 105-114. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10348>.
- Goto, T., Hirata, Y., Takita, Y., Trzepacz, P. T., Allen, A. J., Song, D.-H., ... Takahashi, M. (2017). Efficacy and Safety of Atomoxetine Hydrochloride in Asian Adults With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 21(2), 100-109. <https://doi.org/10.1177/1087054713510352>.
- Gottman, J. M., & Katz, L. F. (1989). Effects of marital discord on young children's peer interaction and health. *Developmental Psychology*, 25(3), 373-381. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.25.3.373>.
- Gratz, K.L., & Roemer, L. (2004). Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: Development, factor structure, and initial validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 26, 41-54.
- Gross, J. F. B. L. (2011). Emotion Generation and Emotion Regulation. *Emot Rev*, 3(1), 8-16. <https://doi.org/10.1177/1754073910380974>.
- Gross, J.J., & John, O.P. (2003). Individual differences in two emotion regulation processes: Implications for affect, relationships, and well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*, 85, 348-362.
- Guendelman, M. D., Owens, E. B., Galán, C., Gard, A., & Hinshaw, S. P. (2016). Early-adult correlates of maltreatment in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder: Increased risk for internalizing symptoms and suicidality. *Development and Psychopathology*, 28(1), 1-14. <https://doi.org/10.1017/S0954579414001485>.
- Halperin, E., & Stephan, D. A. (2009). SNP imputation in association studies. *Nature Biotechnology*, 27(4), 349-351. <https://doi.org/10.1038/nbt0409-349>.
- Hariri, A. R., & Holmes, A. (2006). Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(4), 182-191. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.02.011>.
- Harrington, N. (2005). The Frustration Discomfort Scale: Psychometric properties. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 12, 374-387. <https://doi.org/10.1002/cpp.465>.

- Hawi, Z., Cummins, T. D. R., Tong, J., Johnson, B., Lau, R., Samarraï, W., & Bellgrove, M. A. (2015). The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 20(3), 289-297. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.183>.
- Heal, D. J., Smith, S. L., Gosden, J., & Nutt, D. J. (2013). Amphetamine, past and present--a pharmacological and clinical perspective. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 27(6), 479-96. <https://doi.org/10.1177/0269881113482532>.
- Hervás, G., & Jódar, R. (2008). Adaptación al castellano de la Escala de Dificultades en la Regulación Emocional The spanish version of the Difficulties in Emotion Regulation Scale. *Clínica y Salud*, 19(2), 139-156. Retrieved from <http://scielo.isciii.es/pdf/clinsa/v19n2/v19n2a01.pdf>.
- Hinney, A., Scherag, A., Jarick, I., Albayrak, Ö., Pütter, C., Pechlivanis, S., ... Hebebrand, J. (2011). Genome-wide association study in German patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 156(8), 888-897. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31246>.
- Holtmann, M., Becker, A., Banaschewski, T., Rothenberger, A., & Roessner, V. (2011). Psychometric validity of the strengths and difficulties questionnaire-dysregulation profile. *Psychopathology*, 44, 53-59.
- Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schweren, L. S. J., ... Franke, B. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 4(4), 310-319. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4).
- Hulvershorn, L. A., Mennes, M., Castellanos, F. X., Di Martino, A., Milham, M. P., Hummer, T. A., & Roy, A. K. (2014). Abnormal amygdala functional connectivity associated with emotional lability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(3), 351-361. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.11.012>.

- Ibrahim, K. E., El-Sherbeeney, A. M., Ahmad, S. F., Al-Harbi, N. O., Attia, S. M., Fardan, A. S., & Nadeem, A. (2017). IL-17A causes depression-like symptoms via NF κ B and p38MAPK signaling pathways in mice: Implications for psoriasis associated depression. *Cytokine*, 97(February), 14-24. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.05.018>
- Jain, U., Hechtman, L., Weiss, M., Ahmed, T. S., Reiz, J. L., Donnelly, G. A. E., ... Darke, A. C. (2007). Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(2), 268-77. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17335326>.
- Jensen, C. M. & Steinhausen, H. C. (2015). Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Attention Deficit Hyperactivity Disorders*, 7 (1), 27-38.
- Kahbazi, M., Ghoreishi, A., Rahiminejad, F., Mohammadi, M.-R., Kamalipour, A., & Akhondzadeh, S. (2009). A randomized, double-blind and placebo-controlled trial of modafinil in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 168(3), 234-237. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.06.024>.
- Kaplan, G., & Newcorn, J. H. (2011). Pharmacotherapy for child and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatric Clinics of North America*, 58(1), 99-120, xi. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2010.10.009>.
- Katic, A., Dirks, B., Babcock, T., Scheckner, B., Adeyi, B., Richards, C., & Findling, R. L. (2013). Treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate in children who have attention-deficit/hyperactivity disorder with emotional control impairments. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 23(6), 386-93. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0104>.
- Kaufman, E.A., Xia, M., Fosco, G., Yaptangko, M., Skidmore, C.R., & Crowell, S.E. (2016). The Difficulties in Emotion Regulation Scale Short Form (DERS-SF): Validation and replication in adolescent and adult

- samples. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 38, 443- 455.
- Kim, H. S., Sherman, D. K., Mojaverian, T., Sasaki, J. Y., Park, J., Suh, E. M., & Taylor, S. E. (2011). Gene-Culture Interaction: oxytocin receptor polymorphism (OXTR) and emotion regulation. *Social Psychological and Personality Science*, 2(6), 665-672. <https://doi.org/10.1177/1948550611405854>.
- Kooij, S. J., Bejerot, S., Blackwell, A., Caci, H., Casas-Brugué, M., Carpentier, P. J., ... Asherson, P. (2010). European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*, 10(1), 67. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-67>.
- Kooij, S. J. J., Boonstra, A. M., Swinkels, S. H. N., Bekker, E. M., De Noord, I., & Buitelaar, J. K. (2008). Reliability, Validity, and Utility of Instruments for Self-Report and Informant Report Concerning Symptoms of ADHD in Adult Patients. *Journal of Attention Disorders*, 11(4), 445-458. <https://doi.org/10.1177/1087054707299367>.
- Kutlu, A., Akyol Ardic, U., & Ercan, E. S. (2017). Effect of Methylphenidate on Emotional Dysregulation in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder + Oppositional Defiant Disorder/Conduct Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(2), 220-225. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000668>.
- Lai, C. S. L., Gerrelli, D., Monaco, A. P., Fisher, S. E., & Copp, A. J. (2003). FOXP2 expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder. *Brain : A Journal of Neurology*, 126(Pt 11), 2455-62. <https://doi.org/10.1093/brain/awg247>.
- Larson, K., Russ, S. A., Kahn, R. S., & Halfon, N. (2011). Patterns of Comorbidity, Functioning, and Service Use for US Children With ADHD, 2007. *PEDIATRICS*, 127(3), 462-470. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0165>.
- Lasky-Su, J., Anney, R. J., Neale, B. M., Franke, B., Zhou, K., Maller, J. B., ... Faraone, S. V. (2008). Genome-wide association scan of the time to

- onset of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics.*, 147B (8), 1355-1358.
- Lasky-Su, J., Neale, B. M., Franke, B., Anney, R. J., Zhou, K., Maller, J. B., ... Faraone, S. V. (2008). Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations., *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics* 147B (8), 1345-1354.
- Lavender, J.M., Tull, M.T., DiLillo, D., Messman-Moore, T., & Gratz, K.L. (2017). Development and validation of a state- based measure of emotion dysregulation. *Assessment*, 24, 197-209.
- Lenzi, F., Cortese, S., Harris, J., & Masi, G. (2018). Pharmacotherapy of emotional dysregulation in adults with ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 84(June), 359-367. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.010>.
- Lesch, K. P., Timmesfeld, N., Renner, T. J., Halperin, R., Röser, C., Nguyen, T. T., ... Jacob, C. (2008). Molecular genetics of adult ADHD: Converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *Journal of Neural Transmission*, 115(11), 1573-1585. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0119-3>.
- Li, Z., Chang, S., Zhang, L., Gao, L., & Wang, J. (2014). Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: A review. *Psychiatry Research*, 219(1), 10-24. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.05.005>.
- MacDermott, S.T., Gullone, E., Allen, J.S., King, N.J., & Tonge, B. (2010). The emotion regulation index for children and adolescents (ERICA): A psychometric investigation. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 32, 301- 314.
- MacIntyre, D. J., Blackwood, D. H. R., Porteous, D. J., Pickard, B. S., & Muir, W. J. (2003). Chromosomal abnormalities and mental illness. *Molecular Psychiatry*, 8(3), 275-287. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001232>.

- Mahone, E.M., Cirino, P.T., Cutting, L.E., Cerrone, P.M., Hagelthorn, K.M., Hiemenz, J.R., . . . & Denckla, M.B. (2002). Validity of the behavior rating inventory of executive function in children with ADHD and/or Tourette syndrome. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *17*, 643-662.
- Maneeton, N., Maneeton, B., Intaprasert, S., & Woottikul, P. (2014). A systematic review of randomized controlled trials of bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *10*, 1439-49. <https://doi.org/10.2147/NDT.S62714>.
- Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D. B., Hindorff, L. A., Hunter, D. J., ... Visscher, P. M. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, *461*(7265), 747-53. <https://doi.org/10.1038/nature08494>.
- Marchant, B. K., Reimherr, F. W., Robison, D., Robison, R. J., & Wender, P. H. (2013). Psychometric properties of the Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale. *Psychological Assessment*, *25*(3), 942-950. <https://doi.org/10.1037/a0032797>.
- Marchant, B. K., Reimherr, F. W., Robison, R. J., Olsen, J. L., & Kondo, D. G. (2011). Methylphenidate transdermal system in adult ADHD and impact on emotional and oppositional symptoms. *Journal of Attention Disorders*, *15*(4), 295-304. <https://doi.org/10.1177/1087054710365986>.
- Martin, C. S., Lynch, K. G., Pollock, N. K., & Clark, D. B. (2000). Gender differences and similarities in the personality correlates of adolescent alcohol problems. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, *14*(2), 121-33. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10860111>.
- Martin, J., Cooper, M., Hamshere, M. L., Pocklington, A., Scherer, S. W., Kent, L., ... Holmans, P. (2014). Biological Overlap of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder: Evidence From Copy Number Variants. *Journal of the American Academy*

- of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(7), 761-770.e26. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.03.004>.
- Masi, G., Milone, A., Manfredi, A., Brovedani, P., Pisano, S., & Muratori, P. (2016). Combined pharmacotherapy-multimodal psychotherapy in children with Disruptive Behavior Disorders. *Psychiatry Research*, 238,8-13.
- Medori, R., Ramos-Quiroga, J. A., Casas, M., Kooij, J. J. S., Niemelä, A., Trott, G.-E., ... Buitelaar, J. K. (2008). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Three Fixed Dosages of Prolonged-Release OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 63(10), 981-989. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.11.008>.
- Melnick, S. M., & Hinshaw, S. P. (2000). Emotion regulation and parenting in AD/HD and comparison boys: Linkages with social behaviors and peer preference. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28(1), 73-86. <https://doi.org/10.1023/A:1005174102794>.
- Merwood, A., Chen, W., Rijdsdijk, F., Skirrow, C., Larsson, H., Thapar, A., ... Asherson, P. (2014). Genetic associations between the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and emotional lability in child and adolescent twins. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(2), 209-220.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.11.006>.
- Mick, E., Todorov, A., Smalley, S., Hu, X., Loo, S., Todd, R. D., ... Faraone, S. V. (2010). Family-based genome-wide association scan of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49 (9), 898-905.
- Mick, E., McGough, J., Loo, S., Doyle, A. E., Wozniak, J., Wilens, T. E., ... Faraone, S. V. (2011). Genome-wide association study of the child behavior checklist dysregulation profile. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(8), 807-817.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.05.001>.

- Middeldorp, C. M., Hammerschlag, A. R., Ouwens, K. G., Groen-Blokhuis, M. M., Pourcain, B. S., Greven, C. U., ... Boomsma, D. I. (2016). A Genome-Wide Association Meta-Analysis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Population-Based Pediatric Cohorts. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 55 (10), 896-905.e6.
- Molina, B. S. G., Flory, K., Hinshaw, S. P., Greiner, A. R., Arnold, L. E., Swanson, J. M., ... Wigal, T. (2007). Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: Prevalence, course, and treatment effects. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(8), 1028-1040. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e3180686d96>.
- Moukhtarian, T. R., Cooper, R. E., Vassos, E., Moran, P., & Asherson, P. (2017). Effects of stimulants and atomoxetine on emotional lability in adults: A systematic review and meta-analysis. *European Psychiatry*, 44, 198-207. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.05.021>.
- Mueller, F., Brozovich, R., & Schools, O. (1999). Conners ' Rating Scales-Revised (CRS-R), 24, 83-97. <https://doi.org/https://doi.org/10.1177/153450849902401-409>
- Nautiyal, K. M., Ribeiro, A. C., Pfaff, D. W., & Silver, R. (2008). Brain mast cells link the immune system to anxiety-like behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(46), 18053-18057. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809479105>.
- Navarro, J., Vara, M. D., Cebolla, A., & Baños, R. M. (2018). Validación psicométrica del cuestionario de regulación emocional (ERQ-CA) en población adolescente española. *Revista de Psicología Clínica Con Niños y Adolescentes*, 5(1), 9-15. <https://doi.org/10.21134/rpcna.2018.05.1.1>.
- Neale, B. M., Su, J., Anney, R., Franke, B., Maller, J. B., Vasquez, A. A., ... Taylor, E. (2008). Genome-wide Association Scan of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics.*, 147B(8), 1337-1344. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30866>.

- Neale, B. M., Medland, S., Ripke, S., Anney, R. J., Asherson, P., Buitelaar, J., ... IMAGE II Consortium Group. (2010). Case-control genome-wide association study of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49 (9), 906-920. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.06.007>.
- Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, Faraone S, Nguyen TT, Schafer H, H. P. (2010). Meta-analysis of genome-wide association studies of attention deficit /hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(9), 884-897. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.06.008>.
- Nigg, J., Nikolas, M., & Burt, S. A. (2010). Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(9), 863-73. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.01.025>.
- O'Sullivan, M. L., Martini, F., von Daake, S., Comoletti, D., & Ghosh, A. (2014). LPHN3, a presynaptic adhesion-GPCR implicated in ADHD, regulates the strength of neocortical layer 2/3 synaptic input to layer 5. *Neural Development*, 9(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/1749-8104-9-7>.
- Penza-Clyve, S., & Zeman, J. (2001). Initial validation of the Emotion Expression Scale for Children (EESC). *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 31, 540-547.
- Perroud, N., Zewdie, S., Stenz, L., Adouan, W., Bavamian, S., Prada, P., ... Dayer, A. (2016). Methylation of serotonin receptor 3A in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders: link with severity of the disorders and childhood maltreatment. *Depression and Anxiety*, 33(1), 45-55. <https://doi.org/10.1002/da.22406>.
- Pettersson, F. H., Anderson, C. A., Clarke, G. M., Barrett, J. C., Cardon, L. R., Morris, A. P., & Zondervan, K. T. (2009). Marker selection for genetic case-control association studies. *Nature Protocols*, 4(5), 743-752. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.38>
- Peyre, H., Speranza, M., Cortese, S., Wohl, M., & Purper-Ouakil, D. (2015). Do ADHD Children With and Without Child Behavior Checklist-

- Dysregulation Profile Have Different Clinical Characteristics, Cognitive Features, and Treatment Outcomes? *Journal of Attention Disorders*, 19(1), 63–71. <https://doi.org/10.1177/1087054712452135>
- Philipsen, A. (2006). Differential diagnosis and comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and borderline personality disorder (BPD) in adults. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(SUPPL. 1), i42-6. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-1006-2>.
- Philipsen, A., Jans, T., Graf, E., Matthies, S., Borel, P., Colla, M., ... Comparison of Methylphenidate and Psychotherapy in Adult ADHD Study (COMPAS) Consortium. (2015). Effects of Group Psychotherapy, Individual Counseling, Methylphenidate, and Placebo in the Treatment of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1199. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2146>.
- Poelmans, G., Pauls, D. L., Buitelaar, J. K., & Franke, B. (2011). Integrated Genome-Wide Association Study Findings: Identification of a Neurodevelopmental Network for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 168(4), 365–377. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10070948>.
- Posner, J., Kass, E., & Hulvershorn, L. (2014). Using stimulants to treat ADHD-related emotional lability. *Current Psychiatry Reports*, 16(10), 478. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0478-4>.
- Powers, A., Stevens, J., Fani, N., & Bradley, B. (2015). Construct validity of a short, self report instrument assessing emotional dysregulation. *Psychiatry Research*, 225, 85– 92.
- Powers, A., Almlí, L., Smith, A., Lori, A., Leveille, J., Ressler, K. J., ... Bradley, B. (2016). A genome-wide association study of emotion dysregulation: Evidence for interleukin 2 receptor alpha. *Journal of Psychiatric Research*, 83, 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.006>.
- Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Richarte, V., Valero, S., Gómez-Barros, N., Nogueira, M., ... Casas, M. (2012). Validez de criterio y concurrente de

- la versión española de la Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 5(4), 229-235. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2012.05.004>.
- Reimherr, F. W., Hedges, D. W., Strong, R. E., Marchant, B. K., & Williams, E. D. (2005). Bupropion SR in adults with ADHD: a short-term, placebo-controlled trial. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1(3), 245-51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18568102>.
- Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Strong, R. E., Hedges, D. W., Adler, L., Spencer, T. J., ... Soni, P. (2005). Emotional dysregulation in adult ADHD and response to atomoxetine. *Biological Psychiatry*, 58(2), 125-131. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.040>.
- Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Williams, E. D., Strong, R. E., Halls, C., & Soni, P. (2010). Personality disorders in ADHD Part 3: Personality disorder, social adjustment, and their relation to dimensions of adult ADHD. *Annals of Clinical Psychiatry : Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 22(2), 103-12. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20445837>.
- Reimherr, F. W., Williams, E. D., Strong, R. E., Mestas, R., Soni, P., & Marchant, B. K. (2007). A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(1), 93-101. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0113>.
- Retz, W., Rösler, M., Ose, C., Scherag, A., Alm, B., Philipsen, A., ... Study Group. (2012). Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: a randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. *The World Journal of Biological Psychiatry : The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(1), 48-59. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.540257>.
- Retz, W., Stieglitz, R.-D., Corbisiero, S., Retz-Junginger, P., & Rösler, M. (2012). Emotional dysregulation in adult ADHD: What is the empirical

- evidence? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 12(10), 1241-51. <https://doi.org/10.1586/ern.12.109>
- Ribasés, M., Hervás, A., Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Bielsa, A., Gastaminza, X., ... Bayés, M. (2008). Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 63(10), 935-45. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.11.004>.
- Ribasés, M., Sánchez-Mora, C., Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Gómez, N., Nogueira, M., ... Bayés, M. (2012). An association study of sequence variants in the forkhead box P2 (FOXP2) gene and adulthood attention-deficit/hyperactivity disorder in two European samples. *Psychiatric Genetics*, 22(4), 155-60. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e328353957e>.
- Riglin, L., Eyre, O., Cooper, M., Collishaw, S., Martin, J., Langley, K., ... Thapar, A. (2017). Investigating the genetic underpinnings of early-life irritability. *Translational Psychiatry*, 7(9), e1241. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.212>.
- Robison, R. J., Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Faraone, S. V, Adler, L. A., & West, S. A. (2008). Gender differences in 2 clinical trials of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a retrospective data analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(2), 213-21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18211131>.
- Rodríguez-Jiménez, R., Ponce, G., Monasor, R., JiménezGiménez, M., Pérez-Rojo, J. A., Rubio, G., . . . Palomo, T. (2001). Validation in the adult Spanish population of the Wender Utah Rating Scale for the retrospective evaluation in adults of attention deficit/hyperactivity disorder in childhood. *Revista de Neurologia*, 33, 138-144
- Rösler, M., Retz, W., Fischer, R., Ose, C., Alm, B., Deckert, J., ... Ammer, R. (2010). Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD. *The World Journal of Biological Psychiatry : The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 11(5), 709-18. <https://doi.org/10.3109/15622971003624197>.

- Roussos, P., Katsel, P., Davis, K. L., Bitsios, P., Giakoumaki, S. G., Jogia, J., ... Haroutunian, V. (2012). Molecular and genetic evidence for abnormalities in the nodes of Ranvier in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 69(1), 7-15. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.110>.
- Sallee, F., Connor, D. F., & Newcorn, J. H. (2013). A Review of the Rationale and Clinical Utilization of α_2 -Adrenoceptor Agonists for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity and Related Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 23(5), 308-319. <https://doi.org/10.1089/cap.2013.0028>.
- Sánchez-Mora, C., Cormand, B., Ramos-Quiroga, J. A., Hervás, A., Bosch, R., Palomar, G., ... Ribasés, M. (2013). Evaluation of common variants in 16 genes involved in the regulation of neurotransmitter release in ADHD. *European Neuropsychopharmacology*, 23(6), 426-435. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.07.014>
- Sánchez-Mora, C., Ramos-Quiroga, J. a, Bosch, R., Corrales, M., Garcia-Martínez, I., Nogueira, M., ... Ribasés, M. (2015). Case-control genome-wide association study of persistent attention-deficit hyperactivity disorder identifies FBXO33 as a novel susceptibility gene for the disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(4), 915-26. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.267>.
- Schwartz, S., & Correll, C. U. (2014). Efficacy and Safety of Atomoxetine in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results From a Comprehensive Meta-Analysis and Metaregression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(2), 174-187. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.11.005>.
- Shaw, P., Stringaris, A., Nigg, J., & Leibenluft, E. (2014). Emotional dysregulation and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 171(3), 276-293. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070966>.

- Sheehan, D. V, Harnett-Sheehan, K., & Raj, B. A. (1996). The measurement of disability. *International Clinical Psychopharmacology*, 11, 89-95. <https://doi.org/10.1097/00004850-199606003-00015>.
- Shields, A., & Cicchetti, D. (1997). Emotion regulation checklist. Princeton, NJ: Educational Testing Service.
- Simons, J. S., & Gaher, R. M. (2005). The distress tolerance scale: Development and validation of a self-report measure. *Motivation and Emotion*, 29(2), 83-102. <https://doi.org/10.1007/s11031-005-7955-3>.
- Skirrow, C., & Asherson, P. (2013). Emotional lability, comorbidity and impairment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Affective Disorders*, 147(1-3), 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.10.011>.
- Skirrow, C., McLoughlin, G., Kuntsi, J., & Asherson, P. (2009). Behavioral, neurocognitive and treatment overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and mood instability. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(4), 489-503. <https://doi.org/10.1586/ern.09.2>.
- Smith, B. N., Vance, C., Scotter, E. L., Troakes, C., Wong, C. H., Topp, S., ... Shaw, C. E. (2015). Novel mutations support a role for Profilin 1 in the pathogenesis of ALS. *Neurobiology of Aging*, 36(3), 1602.e17-1602.e27. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.032>.
- Sobanski, E. (2006). Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(S1), i26-i31. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-1004-4>.
- Sobanski, E., Banaschewski, T., Asherson, P., Buitelaar, J., Chen, W., Franke, B., ... Faraone, S. V. (2010). Emotional lability in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): clinical correlates and familial prevalence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 51(8), 915-23. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02217.x>.

- Soler Artigas, M., Sánchez-Mora, C., Rovira, P., Richarte, V., Garcia-Martínez, I., Pagerols, M., ... Ribasés, M. (2019). Attention-deficit/hyperactivity disorder and lifetime cannabis use: genetic overlap and causality. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0339-3>.
- Sonuga-Barke, E. J. S., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., ... European ADHD Guidelines Group. (2013). Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 275-289. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070991>.
- Spencer, T., Biederman, J., & Wilens, T. (2004). Nonstimulant treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 27(2), 373-383. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2003.12.001>.
- Spencer, T. J., Faraone, S. V., Surman, C. B. H., Petty, C., Clarke, A., Batchelder, H., ... Biederman, J. (2011). Toward defining deficient emotional self-regulation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder using the Child Behavior Checklist: a controlled study. *Postgraduate Medicine*, 123(5), 50-59. <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.09.2459>.
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M., Mundy, E., & Faraone, S. (2000). Adoptive and Biological Families of Children and Adolescents With ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(11), 1432-1437. <https://doi.org/10.1097/00004583-200011000-00018>.
- Stergiakouli, E., Hamshere, M., Holmans, P., Langley, K., Zaharieva, I., Hawi, Z., ... Nelson, S. (2012). Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 169(2), 186-194. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11040551>.

- Stringaris, A., & Goodman, R. (2009). Mood lability and psychopathology in youth. *Psychological Medicine*, 39(8), 1237-1245. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004662>.
- Stringaris, A., Goodman, R., Ferdinando, S., Razdan, V., Muhrer, E., Leibenluft, E., & Brotman, M. A. (2012). The Affective Reactivity Index: a concise irritability scale for clinical and research settings. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 53(11), 1109-17. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02561.x>.
- Surman, C. B. H., Biederman, J., Spencer, T., Miller, C. A., McDermott, K. M., & Faraone, S. V. (2013). Understanding deficient emotional self-regulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a controlled study. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 5(3), 273-81. <https://doi.org/10.1007/s12402-012-0100-8>.
- Surman, C. B. H., Biederman, J., Spencer, T., Yorks, D., Miller, C. a., Petty, C. R., & Faraone, S. V. (2011). Deficient emotional self-regulation and adult attention deficit hyperactivity disorder: A family risk analysis. *American Journal of Psychiatry*, 168(6), 617-623. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10081172>.
- Surman, C., Biederman, J., & Spencer, T. (2015). Neuropsychological deficits are not predictive of deficient emotional self-regulation in adults with ADHD. *Journal of Attention*, 19(12), 1046-53. Retrieved from <http://jad.sagepub.com/content/early/2013/03/15/1087054713476548>.
- Tenenbaum, S., Paull, J. C., Sparrow, E. P., Dodd, D. K., & Green, L. (2002). An experimental comparison of Pycnogenol® and methylphenidate in adults with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD). *Journal of Attention Disorders*, 6(2), 49-60. <https://doi.org/10.1177/108705470200600201>.
- Thapar, A., & Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 387(10024), 1240-1250. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X).
- Tsuang, M. T., Nossova, N., Yager, T., Tsuang, M. M., Guo, S. C., Kou, G. S., ... Liew, C. C. (2005). Assessing the validity of blood-based gene expression profiles for the classification of schizophrenia and bipolar

- disorder: A preliminary report. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, 133 B(1), 1-5. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30161>.
- Van Lieshout, M., Luman, M., Buitelaar, J., Rommelse, N. N. J., & Oosterlaan, J. (2013). Does neurocognitive functioning predict future or persistence of ADHD? A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 33(4), 539-560. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.02.003>.
- Van Lieshout, M., Luman, M., Twisk, J. W. R., van Ewijk, H., Groenman, A. P., Thissen, A. J. A. M., ... Oosterlaan, J. (2016). A 6-year follow-up of a large European cohort of children with attention-deficit/hyperactivity disorder-combined subtype: outcomes in late adolescence and young adulthood. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 25(9), 1007-1017. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0820-y>.
- Vidal, R., Castells, J., Richarte, V., Palomar, G., García, M., Nicolau, R., ... Ramos-Quiroga, J. A. (2015). Group Therapy for Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(4), 275-282. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.12.016>.
- Vidal, R., Valero, S., Nogueira, M., Palomar, G., Corrales, M., Richarte, V., ... Ramos-Quiroga, J. A. (2014). Emotional lability: the discriminative value in the diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder in adults. *Comprehensive Psychiatry*, 55(7), 1712-9. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.07.001>.
- Wade, T. D., Gordon, S., Medland, S., Bulik, C. M., Heath, A. C., Montgomery, G. W., & Martin, N. G. (2013). Genetic variants associated with disordered eating. *International Journal of Eating Disorders*, 46(6), 594-608. <https://doi.org/10.1002/eat.22133>.
- Walcott, C. M., & Landau, S. (2004). The relation between disinhibition and emotion regulation in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology : The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent*

- Psychology, American Psychological Association, Division 53, 33(4), 772-82.* https://doi.org/10.1207/s15374424jccp3304_12.
- Ward, J., Strawbridge, R. J., Bailey, M. E. S., Graham, N., Ferguson, A., Lyall, D. M., ... Smith, D. J. (2017). Genome-wide analysis in UK Biobank identifies four loci associated with mood instability and genetic correlation with major depressive disorder, anxiety disorder and schizophrenia. *Translational Psychiatry, 7(11), 1264.* <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0012-7>.
- Warikoo, N., & Faraone, S. V. (2013). Background, clinical features and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Expert Opinion on Pharmacotherapy, 14(14), 1885-906.* <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.818977>.
- Waxmonsky, J. G., Waschbusch, D. A., Babinski, D. E., Humphrey, H. H., Alfonso, A., Crum, K. I., ... Pelham, W. E. (2014). Does Pharmacological Treatment of ADHD in Adults Enhance Parenting Performance? Results of a Double-Blind Randomized Trial. *CNS Drugs, 28(7), 665-677.* <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0165-3>
- Weibel S, Micoulaud-Franchi JA, Brandejsky L, Lopez R, Prada P, Nicastro R, Ardu S, Dayer A, Lançon C, Perroud N: Psychometric Properties and Factor Structure of the Short Form of the Affective Lability Scale in Adult Patients With ADHD. *Journal of Attention Disorders.* 2019 Aug;23(10):1079-1089. doi:10.1177/1087054717690808.
- Wender, P. H., Reimherr, F. W., Marchant, B. K., Sanford, M. E., Czajkowski, L. A., & Tomb, D. A. (2011). A One Year Trial of Methylphenidate in the Treatment of ADHD. *Journal of Attention Disorders, 15(1), 36-45.* <https://doi.org/10.1177/1087054709356188>
- Wender P.H. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. University Press, Oxford, UK (1995).
- Wender, P. H., Reimherr, F. W., Wood, D., & Ward, M. (1985). A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *American Journal of Psychiatry, 142(5), 547-552.* <https://doi.org/10.1176/ajp.142.5.547>.

- Wermter, A.-K., Laucht, M., Schimmelmann, B. G., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, E. J. S., Rietschel, M., ... Becker, K. (2010). From nature versus nurture, via nature and nurture, to gene × environment interaction in mental disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19(3), 199–210. <https://doi.org/10.1007/s00787-009-0082-z>.
- Wigal, S. B., Wigal, T., Childress, A., Donnelly, G. A. E., & Reiz, J. L. (2016). The Time Course of Effect of Multilayer-Release Methylphenidate Hydrochloride Capsules. *Journal of Attention Disorders*, 108705471667233. <https://doi.org/10.1177/1087054716672335>.
- Wijchers, P. J. E. C., Hoekman, M. F. M., Burbach, J. P. H., & Smidt, M. P. (2006). Identification of forkhead transcription factors in cortical and dopaminergic areas of the adult murine brain. *Brain Research*, 1068(1), 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.11.022>.
- Wilens, T. E., Biederman, J., Baldessarini, R. J., Geller, B., Schleifer, D., Spencer, T. J., ... Goldbaltt, A. (1996). Cardiovascular Effects of Therapeutic Doses of Tricyclic Antidepressants in Children and Adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(11), 1491–1501. <https://doi.org/10.1097/00004583-199611000-00018>.
- Willcutt, E. G. (2012). The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 490–499. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0135-8>.
- Williams, L. M., Gatt, J. M., Kuan, S. A., Dobson-Stone, C., Palmer, D. M., Paul, R. H., ... Gordon, E. (2009). A polymorphism of the MAOA gene is associated with emotional brain markers and personality traits on an antisocial index. *Neuropsychopharmacology*, 34(7), 1797–1809. <https://doi.org/npp20091> [pii]r10.1038/npp.2009.1.
- World Health Organization. (2004). ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision, 2nd ed. World Health Organization.

- Wu, D., Peng, Y., Zhou, J., Yang, Y. T., Rao, C. L., Bai, S. J., ... Xie, P. (2015). Identification and validation of argininosuccinate synthase as a candidate urinary biomarker for major depressive disorder. *Clinica Chimica Acta*, 451, 142-148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.09.018>.
- Xia, Z., & Storm, D. R. (2005). The role of calmodulin as a signal integrator for synaptic plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(4), 267-276. <https://doi.org/10.1038/nrn1647>.
- Yang, L., Neale, B. M., Liu, L., Lee, S. H., Wray, N. R., Ji, N., ... Wang, Y. (2013). Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: Genome-wide association study of both common and rare variants. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 162(5), 419-430. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32169>.
- Young, S., Khondoker, M., Emilsson, B., Sigurdsson, J. F., Philipp-Wiegmann, F., Baldursson, G., ... Gudjonsson, G. (2015). Cognitive-behavioural therapy in medication-treated adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and co-morbid psychopathology: a randomized controlled trial using multi-level analysis. *Psychological Medicine*, 45(13), 2793-804. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000756>.
- Zayats, T., Athanasiu, L., Sonderby, I., Djurovic, S., Westlye, L. T., Tamnes, C. K., ... Haavik, J. (2015). Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in Norway. *PLoS ONE*, 10(4), e0122501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122501>.
- Zondervan, K. T., & Cardon, L. R. (2007). Designing candidate gene and genome-wide case-control association studies. *Nature Protocols*, 2(10), 2492-2501. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.366>.

ANNEX

ANNEX

Conners Adult ADHD Rating Scales. Autoinforme. Versió llarga.

CAARS-Autoinforme: Versión larga (CAARS-S:L)

Nombre	Sexo: H M
Fecha de nacimiento: __/__/__	Edad: Fecha de hoy: __/__/__

Instrucciones: A continuación hay una serie de ítems relacionados con conductas y problemas que a veces pueden tener los adultos. Por favor, lea cada uno de ellos y decida con qué frecuencia le ha ocurrido dicho comportamiento recientemente. Haga un círculo sobre la respuesta más adecuada, usando la escala siguiente: 0= No es verdad (nunca, rara vez); 1= Algo cierto (en ocasiones); 2= Bastante cierto (a menudo); 3= Muy cierto (muy frecuente). Por favor, responda a todos los enunciados.

	No es verdad (Nunca, rara vez)	Algo cierto (En ocasiones)	Bastante cierto (A menudo)	Muy cierto (Muy frecuente)
1. Me gusta hacer actividades movidas	0	1	2	3
2. Extravió objetos necesarios para tareas o actividades (por ejemplo: notas, lápices, libros o material)	0	1	2	3
3. No planifico las cosas con antelación	0	1	2	3
4. Suelto lo primero que se me pasa por la cabeza	0	1	2	3
5. Soy temerario, me arriesgo	0	1	2	3
6. Me desanimo	0	1	2	3
7. No acabo las cosas que empiezo	0	1	2	3
8. Me frustro con facilidad	0	1	2	3
9. Hablo demasiado	0	1	2	3
10. "Estoy siempre en marcha" como si tuviera un motor	0	1	2	3
11. Soy desorganizado	0	1	2	3
12. Digo las cosas sin pensar	0	1	2	3
13. Me cuesta estar en un mismo sitio durante mucho tiempo	0	1	2	3
14. Tengo dificultades para realizar actividades de ocio con tranquilidad	0	1	2	3
15. No tengo confianza en mí mismo	0	1	2	3

	No es verdad (Nunca, rara vez)	Algo cierto (En ocasiones)	Bastante cierto (A menudo)	Muy cierto (Muy frecuente)
16. Me cuesta seguir el hilo de varias cosas a la vez	0	1	2	3
17. Siempre estoy moviéndome incluso cuando debería estar quieto	0	1	2	3
18. Tengo dificultades para recordar las cosas	0	1	2	3
19. Tengo mucho genio/pierdo los estribos con facilidad	0	1	2	3
20. Me aburro con facilidad	0	1	2	3
21. Me levanto del asiento cuando no debería hacerlo	0	1	2	3
22. Tengo dificultades para hacer cola o esperar mi turno	0	1	2	3
23. Todavía tengo rabieta	0	1	2	3
24. Tengo problemas para mantener la atención cuando trabajo	0	1	2	3
25. Busco hacer actividades excitantes y de riesgo	0	1	2	3
26. Evito nuevos retos porque no confío en mis capacidades	0	1	2	3
27. Me siento inquieto por dentro incluso cuando estoy sentado sin moverme	0	1	2	3
28. Las cosas que veo u oigo me distraen de lo que estoy haciendo	0	1	2	3
29. Soy olvidadizo en las actividades cotidianas	0	1	2	3
30. Muchas cosas me alteran con facilidad	0	1	2	3
31. No me gustan las actividades tranquilas y de reflexión o de pensar sobre mí mismo (introspección)	0	1	2	3
32. Pierdo cosas que necesito	0	1	2	3
33. Tengo problemas para escuchar lo que otras personas están diciendo	0	1	2	3
34. Rindo por debajo de mis posibilidades	0	1	2	3
35. Interrumpo a los demás cuando hablan	0	1	2	3
36. Cambio de planes o de trabajos dejándolos a medias	0	1	2	3
37. Actuo correctamente de cara a los demás pero por dentro me siento inseguro de mí mismo	0	1	2	3
38. Estoy siempre en marcha	0	1	2	3
39. Hago comentarios u observaciones que me gustaría no haber hecho	0	1	2	3

	No es verdad (Nunca, rara vez)	Algo cierto (En ocasiones)	Bastante cierto (A menudo)	Muy cierto (Muy frecuente)
40. No puedo hacer las cosas a no ser que tenga una fecha límite improrrogable	0	1	2	3
41. Muevo en exceso manos o pies, o me remuevo en mi asiento	0	1	2	3
42. Cometo errores por descuido o no presto atención a los detalles	0	1	2	3
43. Ofendo a los demás sin querer	0	1	2	3
44. Tengo problemas para empezar una tarea	0	1	2	3
45. Interrumpo o me inmiscuyo en las actividades de los otros	0	1	2	3
46. Me supone un gran esfuerzo estar sentado quieto	0	1	2	3
47. Tengo cambios de humor impredecibles	0	1	2	3
48. No me gustan los deberes o actividades laborales en los que tenga que pensar mucho	0	1	2	3
49. Me distraigo durante las actividades cotidianas	0	1	2	3
50. Soy inquieto, siempre estoy en movimiento, hiperactivo	0	1	2	3
51. Dependo de los demás para mantener mi vida ordenada y para atender a los detalles	0	1	2	3
52. Molesto a los demás sin darme cuenta	0	1	2	3
53. En ocasiones focalizo tanto la atención en detalles que no me doy cuenta de nada más; en otras ocasiones, mi atención es tan dispersa que todo me distrae	0	1	2	3
54. No paro quieto, jugueteo con manos o pies	0	1	2	3
55. No puedo mantener la atención en algo que no sea realmente interesante	0	1	2	3
56. Desearía tener más confianza en mis capacidades	0	1	2	3
57. No puedo estar sentado quieto durante mucho tiempo	0	1	2	3
58. Respondo antes de que se acabe de hacer la pregunta	0	1	2	3
59. Prefiero estar activo y en marcha más que quedarme en un único sitio	0	1	2	3
60. Tengo problemas para acabar las actividades escolares o las tareas	0	1	2	3
61. Soy irritable	0	1	2	3
62. Interrumpo a los demás cuando están trabajando o jugando	0	1	2	3

	No es verdad (Nunca, rara vez)	Algo cierto (En ocasiones)	Bastante cierto (A menudo)	Muy cierto (Muy frecuente)
63. Mis fracasos pasados hacen que me cueste confiar en mí mismo	0	1	2	3
64. Me distraigo con las cosas que ocurren a mi alrededor	0	1	2	3
65. Tengo problemas para organizar mis tareas y actividades	0	1	2	3
66. Calculo mal cuánto tardaré en hacer una cosa o ir a un sitio	0	1	2	3

