

**I disturbi del neurosviluppo: i limiti della diagnosi categoriale e la
ricerca dei costrutti di base del funzionamento**

**Neurodevelopmental disorders: The limits of categorical diagnosis
and the search for basic constructs of functioning**

Claudio Vio*, Valeria Olla[°]

* Dipartimento Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione,
Università di Padova, via Venezia 8, 35131 Padova;
e-mail: claudio.vio@ordinepsicologivento.it.
[°] Studio di Psicologia,
Galleria Kennedy 10/B, 20831 Seregno (MB);
e-mail: Valeriaolla@yahoo.it.

Ricevuto: 28.11.2022 - **Accettato:** 05.12.2022

Pubblicato online: 20.03.2023

Riassunto

Il contributo, in risposta ai quesiti dell'articolo-bersaglio di Antonietti, Borgatti e Giorgetti (2022), analizza in dettaglio i problemi sollevati dalla diagnosi così come indicata dai manuali diagnostici internazionali e propone un approccio integrato che fa riferimento alla ricerca di dissociazioni/associazioni tra sintomi all'interno di specifiche dimensioni di funzionamento. Da qui la necessità di non limitarsi all'osservazione delle caratteristiche fenotipiche del disturbo, ma di individuare i costrutti di base dello sviluppo, le dimensioni sottostanti, e come queste si influenzano tra loro nel corso dello sviluppo. Lo studio delle dimensioni vede quindi, nella definizione dell'endofenotipo, gli aspetti misurabili e altamente specifici del comportamento situati nella posizione intermedia tra sintomi e meccanismi neurobiologici all'interno delle diverse patologie. Per predisporre quindi di un intervento efficace l'attenzione del clinico si deve spostare dalle caratteristiche fenotipiche del disturbo alla descrizione del funzionamento e alla diagnosi di sviluppo.

Parole Chiave: disturbi del neurosviluppo, caratteristiche fenotipiche, endofenotipo, diagnosi categoriale/dimensionale

Claudio Vio e Valeria Olla / *Ricerche di Psicologia*, 2022, Vol. 45
ISSN 0391-6081, ISSN e 1972-5620, Doi: 10.3280/rip2022oa15609

Abstract

This contribution, in response to the questions of the target article by Antonietti, Borgatti and Giorgetti (2022), analyzes in detail the problems raised by the diagnosis as indicated by international diagnostic manuals and proposes an integrated approach which refers to the search for dissociations/associations between symptoms within specific dimensions of functioning. Hence, it is necessary the need not to limit oneself to the observation of phenotypic features of the disorder, but to identify the basic developmental constructs, the underlying dimensions, and how these influence each other throughout development. The study of dimensions thus sees in the definition of the endophenotype the measurable and highly specific aspects of behavior located in the intermediate position between symptoms and neurobiological mechanisms within different disorders. Thus, to prepare for an effective intervention, the clinician's attention must shift from the phenotypic features of the disorder to the description of functioning and to the developmental diagnosis.

Keywords: neurodevelopmental disorders, phenotypic features, endophenotype, categorial/dimensional diagnosis

Si avverte l'esigenza di riconcettualizzazione della natura dei disturbi del neurosviluppo?

È condiviso da tutti gli operatori del settore, clinici e ricercatori, che i segni ed i sintomi con i quali viene descritta la psicopatologia dello sviluppo non possono essere definibili solo in termini descrittivi, empirici (diagnosi categoriale) a causa dell'estrema variabilità delle manifestazioni dei disturbi; non soltanto, è particolarmente difficile, soprattutto in età precoce (0-5 anni), riferirsi ad una sola caratteristica osservabile, misurabile e oggettiva del problema per comprendere il significato dei sintomi in termini prognostici: ad esempio un comportamento definito come disfluenza verbale a 3 anni può essere interpretato come "fisiologico", ma potrebbe essere anche un segno del disturbo della balbuzie con esordio nell'infanzia; oppure un comportamento motorio ripetitivo potrebbe essere espressione di un tic motorio singolo transitorio, ma anche una stereotipia motoria semplice appartenente ad un interesse ristretto come nel caso dell'autismo; quando non si conosce il meccanismo alterato diviene difficile identificare i segni che rappresentano un elemento di discontinuità con la "normalità" (Vio e Salmaso, 2007).

Tuttavia, la classificazione dei disturbi psichici è importante, anche se in termini induttivi, perché consentirebbe di organizzare i problemi che si intende descrivere (Ammaniti, 2001). Nonostante la raccolta

sistematica di dati ed osservazioni cliniche, basate sull'esperienza, i primi sistemi diagnostici godevano di bassa attendibilità. Una tappa importante nel miglioramento dell'attendibilità¹ e della validità² delle diagnosi arriva con la terza edizione del manuale DSM (APA, 1980): la semeiotica dei “disturbi” definiti fenomenicamente, senza cioè la conoscenza dei meccanismi biologici alterati, è complessa. Per questo motivo i sintomi clinici delle diverse categorie diagnostiche potrebbero assumere significati differenti a seconda della loro interpretazione: ad esempio i segni comportamentali osservabili – quali inciampare, far cadere oggetti, la lentezza nell'esecuzione di compiti motori, come la difficoltà ad afferrare un oggetto – possono essere dovuti sia alla presenza di un Disturbo della Coordinazione Motoria, ma gli stessi comportamenti potrebbero anche essere un effetto del Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD).

I sistemi diagnostici attualmente disponibili sono il frutto di idee condivise tra clinici e ricercatori sui criteri di inclusione e di esclusione del disturbo (diagnosi differenziale): un punto di partenza, non di arrivo, del procedimento diagnostico. Infatti, la diagnosi andrebbe poi caratterizzata in relazione ai meccanismi coinvolti nel problema in grado di interpretarne le cause.

In breve, il clinico si trova ad utilizzare descrizioni di sintomi che possono regredire nel tempo e/o modificare la loro espressività in relazione alle fasi dello sviluppo, perché età-dipendenti; stiamo infatti osservando comportamenti che sono espressione di una struttura neurale in evoluzione (Caspi et al., 2020); non soltanto, la loro descrizione “operazionale” può sovrapporsi all'interno di disturbi differenti e definire quadri clinici molto eterogenei all'interno della stessa categoria diagnostica. Per questi motivi, tra i criteri di inclusione/esclusione, si deve tener conto dell'età, del numero di sintomi che definiscono il quadro clinico, della presenza di altre problematiche di cui si conosce la causa (ad esempio disturbi sensoriali) che possono interferire con lo sviluppo. La scelta cioè di descrivere in termini operativi, molecolari, i problemi che caratterizzano il disturbo, attraverso un elenco discreto di comportamenti problema, importante per la valutazione del funzionamento, determina allo stesso tempo un'elevata variabilità dell'espressività del disturbo all'interno delle categorie diagnostiche a

¹ L'attendibilità si riferisce al grado di accuratezza e di precisione da parte di clinici diversi nell'arrivare ad individuare la stessa diagnosi con le descrizioni disponibili dei segni e dei sintomi del disturbo.

² Per validità delle diagnosi ci si riferisce alla consistenza dei segni e dei sintomi psicopatologici del disturbo e dalla possibilità di disporre di test indipendenti (ad esempio esami di laboratorio), studi genetici e sul decorso del disturbo.

seconda di quali segni e sintomi sono espressi dal paziente: ad es. il DSM 5 (APA, 2013) nel caso del Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività riporta 18 sintomi, mentre 7 sono quelli indicati per l'autismo; ciò comporta, in termini empirici, che questi sintomi si possono aggregare tra loro in modo molto diverso da paziente a paziente, così da determinare profili di funzionamento differenti, espressività del disturbo eterogenea, con livelli di gravità diversa e, spesso, con la tendenza a sovrapporsi a compromissioni associate in altri ambiti dello sviluppo (ad esempio attenzione versus apprendimento).

È ovvio quindi che un insieme di caratteristiche fenotipiche che definiscono il profilo clinico del disturbo possono essere collegate a molteplici esiti dello sviluppo, non soltanto in base alle specificazioni del disturbo, all'età in cui viene espressa la diagnosi, alla comorbidità vera³ con altre problematiche, alla storia clinica del paziente, ma anche all'intervento di fattori sociali, biologici, del contesto (ad esempio resilienza familiare, stile di attaccamento, *parenting* ecc.), fino agli effetti che possono essere dovuti ad un trattamento specialistico. Per definire cioè la prognosi dello sviluppo, secondo il principio di multifattorialità, si dovrebbe tenere presente sia fattori protettivi che di rischio. In tal modo si declina il principio di equifinalità, in cui diverse combinazioni di fattori di rischio possono condurre allo stesso disturbo, o di multifinalità in cui l'effetto di ogni fattore di rischio dipende da come interviene e dalla combinazione con altri fattori (Muratori e Lambruschi, 2020).

Nella psicopatologia dello sviluppo si osserva dunque un processo dinamico, flessibile, in cui i fattori di rischio possono essere modulati attraverso un intervento specifico volto a ridurre delle problematiche influenzate dal contesto (ad esempio controllo dell'aggressività nei casi di Disturbo Oppositivo Provocatorio, così come l'intervento e la stimolazione del contesto, le esperienze cui viene sottoposto il bambino, nei Disturbi Primari di Linguaggio). Anche i Disturbi del Neurosviluppo (DNS) non fanno eccezione a questi rilievi, per quanto riguarda la ricerca delle cause (genetiche, neurobiologiche, cognitive) e la descrizione della costellazione sindromica dei sintomi. I DNS influenzano l'acquisizione di abilità cognitive, l'andamento scolastico, il comportamento e le interazioni sociali dei bambini. Secondo il NICE (2019) circa il 10% dei

³ Si intende per "comorbidità vera" la condizione nella quale lo stesso sintomo è espressione di due differenti disturbi, sostenuto da meccanismi indipendenti; mentre per "comorbidità falsa" intendiamo quando un sintomo condiziona lo sviluppo di altre problematiche e, in questo caso, è ipotizzabile una remissione delle problematiche associate al disturbo primario che si potrebbero manifestare in un dato momento dello sviluppo e non in periodo successivi.

bambini viene identificato come affetto da uno o più disturbi del DNS e molti di questi richiedono sostegno all'interno o all'esterno della scuola ed uno specifico supporto *caregiver*.

I sistemi diagnostici internazionali utilizzati per la classificazione dei disturbi non ci dicono nulla circa il significato delle differenti associazioni tra categorie diagnostiche, né sui meccanismi che intervengono nelle manifestazioni cliniche. Il fatto però che queste associazioni tra disturbi – ad esempio Autismo con Disabilità Intellettiva, ADHD con DSA ecc. – non interessi tutti i casi studiati, lascia ipotizzare che vi siano alterazioni nel funzionamento dovute a processi distinti ed indipendenti. Nel tempo i sistemi di classificazione hanno subito modifiche importanti, si sono evoluti sulla base della ricerca del “come” si manifesta il problema, tra questi il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM 5; American Psychiatric Association, 2013), relativamente ai Disturbi del Neurosviluppo, propone una modifica dei confini tra le diverse patologie e sui criteri per la loro classificazione, riconoscendo il criterio della variabilità dimensionale dei sintomi, l'uso di specificatori nelle diagnosi (ad esempio età di esordio, livello di gravità, altre condizioni cliniche) così da monitorare il decorso del disturbo e la stessa sintomatologia. L'attenzione, cioè, all'associazione dei sintomi in modo dinamico dovrebbe orientare all'individuazione dell'area funzionale compromessa nel tempo. In termini operativi si tratta di effettuare un'analisi componenziale delle funzioni indagate in modo da verificarne i cambiamenti nel tempo.

I DNS, dal punto di vista delle funzioni indagate, non sono ancora tutti definiti da quanto riportato dai manuali diagnostici: vi sono infatti contributi di ricerca che evidenzerebbero chiaramente distinzioni neuropsicologiche e neuroanatomiche tra bambini con Disturbo Visuo-Spaziale vs. altri Disturbi dello sviluppo (Fine et al., 2014; Cardillo et al., 2018; Semrud-Clikeman et al., 2010; 2013), così come gli studi sul funzionamento intellettuale Limite (Emerson et al., 2010; Vianello et al., 2014; Vianello e Cornoldi, 2017; Bargagna e Perelli, 2020) (Figura 1).

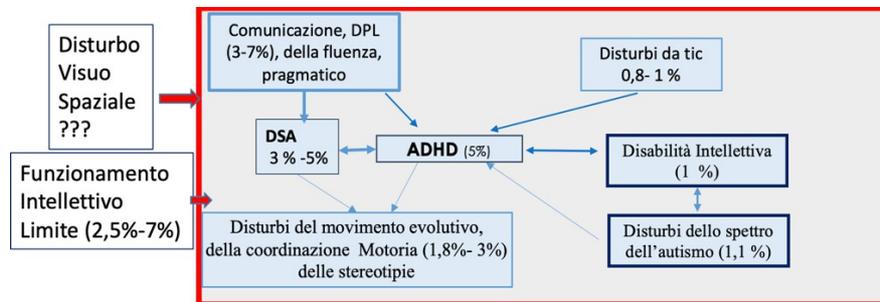


Figura 1- *Disturbi del Neurosviluppo e possibili relazioni tra patologie*

Legenda e dati epidemiologici: DSA (Disturbi Specifici dell'Apprendimento): 3,2 % riportato da Barbiero e al. (2019) per Dislessia; 5% dato riportato per tutti i disturbi nel DSM 5 (2013); Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD): 5% in età evolutiva, 2,5% in età adulta (DSM 5, 2013). Disturbo Primario del Linguaggio (DPL): 3-7% in età prescolastica secondo Bishop et al. (2017); Disturbo della fluenza: 1,4 % da 2 a 10 anni, per scendere allo 0,53% dagli 11 anni (Craig et al., 2022). Disturbo da tic: 1% secondo Eapen et al. (2022); Disturbo dello Spettro dell'Autismo: 1 ; la mediana della prevalenza oscilla dallo 0,62% allo 0,70 % (Zeidan et al., 2022); Disabilità Intellettiva: 1%; grave 0,6% secondo Bargagna e Perelli (2020); Funzionamento Intellettivo Limite (FIL): 2,5-7% secondo Bargagna e Perelli (2020); Disturbo dello Sviluppo della coordinazione: 1,8-3% dall'età di 7 anni, 1,8% nella forma severa.

Di particolare rilevanza, all'interno di questo orientamento, dove si apprezza maggiormente l'orientamento dimensionale della diagnosi, sono le proposte relative al fenotipo del Disturbo dello Spettro dell'Autismo a cui sono state aggiunte opzioni diagnostiche e l'integrazione con altre categorie cliniche (ad esempio il Disturbo della Comunicazione Sociale).

Tuttavia le attuali classificazioni non appaiono descrittive dei bisogni dell'intera popolazione, in particolare dell'età evolutiva, in cui si associano difficoltà generalizzate o relative a specifici domini significativi per il percorso di vita (apprendimenti, comportamento, funzionamento sociale) su cui impattano aspetti socio-culturali quali disuguaglianze a base socio-economica o etnica. Inoltre i sistemi di classificazione attuali rilevano dei limiti relativi alla presenza di variabilità dei sintomi all'interno delle categorie diagnostiche, alla sovrapposizione nell'espressività di disturbi che apparentemente appaiono distinti, e con evidenti difficoltà riguardo alla scelta dell'intervento riabilitativo. Sussiste anche la possibilità, con una classificazione così organizzata, che i bambini a rischio di DNS riportino caratteristiche definite "sotto soglia" (in relazione all'età, allo sviluppo, alla presenza di alcuni sintomi ma non in quantità sufficiente per definire il disturbo) e, per questo motivo, le problematiche oggetto di consulenza clinica sono poco studiate e documentate. In realtà questi quadri, definiti

“subclinici”, potrebbero, al contrario, consentire lo studio di una serie di componenti utili alla comprensione dei meccanismi sottostanti allo sviluppo e, in qualche modo, fornire un apporto alle tassonomie. Infatti le caratteristiche fenotipiche dei disturbi neuroevolutivi possono essere governate da una gamma di sottostanti dimensioni, la cui combinazione varia nel corso dello sviluppo stesso, e non necessariamente rispettano i confini tracciati dai sistemi diagnostici categoriali. Si pone cioè l’opportunità di studiare le traiettorie evolutive fin dalle prime fasi di sviluppo per affrontare il problema di come, a partire da *deficit* o acquisizioni faticose nello sviluppo di funzioni di base simili, possano strutturarsi nel tempo fenotipi comportamentali diversi e complessi: ciò permetterebbe di studiare meglio l’evoluzione nella prestazione in due compiti tra cui si ipotizza una certa dipendenza funzionale. Si noti che sia il recupero che il deterioramento progressivo sono informativi alla luce di valutazioni ripetute nel tempo. Un esempio di questo approccio è lo studio delle differenze nelle predisposizioni sociali visive tra neonati a basso e alto rischio di autismo. Di Giorgio, Frasnelli e colleghi (2016), studiando le predisposizioni a prestare attenzione agli stimoli sociali in neonati con un alto rischio familiare di autismo, hanno scoperto che le preferenze visive per gli stimoli sociali differiscono in modo sorprendente tra i neonati ad alto rischio e quelli a basso rischio: si tratta di un biomarcatore dovuto ad un’alterazione dell’attivazione precoce dei meccanismi sottocorticali di orientamento. L’attenzione visiva atipica agli stimoli sociali è quindi un potenziale marcatore precoce dei deficit sociali e comunicativi, portando a un declino nel successivo funzionamento tipico dei meccanismi di apprendimento (Di Giorgio et al., 2021). La scoperta cioè di meccanismi isolati, indipendenti nello sviluppo, consentirebbe di identificare per tempo, processi specifici compromessi, i quali potrebbero essere presenti in più disturbi categoriali (ad esempio Disturbo dello Spettro vs Disturbo della Pragmatica) e influenzare diversi ambiti dello sviluppo (ad esempio l’acquisizione delle abilità sociali). Da queste ricerche deriva la necessità di definire i costrutti latenti all’interno dei DNS e, non solo, in tutti gli ambiti della psicopatologia (Borsboon, 2017).

L’approccio transdiagnostico, di matrice più attuale, nasce quindi con lo scopo di caratterizzare i disturbi in termini di dimensioni anziché di categorie discrete, di meccanismi esplicativi che dovrebbero essere in grado di specificare come si manifestano e come possono essere trattati in modo ottimale. In questo ambito, si inserisce la prospettiva definita *Research Domain Criteria* (RDoC; Cuthbert e Insel, 2013), che ne sostiene l’orientamento nella ricerca dei costrutti relativi alle dimensioni di base dello sviluppo. In altre parole, si tratta di studiare il profilo di

funzionamento del soggetto, per descrivere i meccanismi compromessi (diagnosi di secondo livello o diagnosi funzionale), utilizzando le conoscenze relative all'acquisizione di uno specifico costrutto (ad esempio percezione, memoria, costrutti "ombrello" come le funzioni esecutive ecc.), quell'insieme di sintomi e/o di segni che compongono nel loro complesso un'alterazione funzionale relativamente specifica. In questo modo le categorie diagnostiche vengono descritte in modo più omogeneo sul piano del funzionamento. Inoltre, le caratteristiche di questo approccio riflettono maggiormente il funzionamento adattivo, quotidiano, consentendo un allineamento con gli eventuali interventi da effettuare. La particolarità dell'approccio dimensionale è proprio la considerazione delle continuità multiple e sovrapposte delle caratteristiche, ridisegnando i DNS come uno spazio multidimensionale piuttosto che come una serie di disturbi discreti e non correlati.

L'insieme delle caratteristiche fenotipiche sono collegate agli esiti del neurosviluppo, come ad esempio lo sviluppo del linguaggio, i processi di apprendimento, il funzionamento sociale, correlabili ad ampie dimensioni continue, complesse nella loro struttura, perché organizzate in modo gerarchico (ad esempio processi *bottom up* e *top down*, con diversi gradi di sovrapposizione). Il costrutto, tuttavia, con il quale definire le variabili osservative del quadro clinico dovrebbe combinare l'approccio cognitivo ed emotivo-relazionale con quello neurobiologico (Sonuga-Barke et al., 2016): l'attivazione della corteccia dorsolaterale per la memoria di lavoro, la corteccia prefrontale mediale (compreso il cingolo anteriore) per la flessibilità cognitiva, la corteccia prefrontale ventrale, comprese le porzioni orbitofrontali e ventromediali, per l'inibizione ecc. Le dimensioni da indagare in relazione ai DNS potrebbero riguardare le capacità cognitivo-linguistiche, la memoria, l'apprendimento accademico, il controllo dell'attenzione, la comunicazione sociale e l'evoluzione affettivo-relazionale (Astle et al., 2022).

Le tradizionali spiegazioni dei disturbi del neurosviluppo 'reggono' ancora nel lavoro clinico?

Il percorso diagnostico consente di inquadrare il disturbo nella categoria nosografica di appartenenza, ponendo l'attenzione al livello del funzionamento neuropsicologico/psicologico al fine di identificare le ricadute sul piano del funzionamento adattivo (ad esempio scolastico, sociale) dell'individuo (Vio e Lo Presti, 2014).

Il contributo della neuropsicologia dello sviluppo contribuisce alla comprensione del funzionamento degli aspetti cognitivi attraverso i processi utilizzati per elaborare un'informazione, a loro volta organizzati in domini cognitivi (ad esempio il linguaggio). Tali processi consentono di validare o falsificare i modelli attraverso procedure sperimentali con dati *evidence-based*.

L'avvio della fase diagnostica pone come quesito iniziale il problema determinato come principale, in cui, nel corso dell'indagine, viene identificato il *locus* del danno funzionale e le ricadute sull'adattamento al fine di modificare l'evoluzione del disturbo con parziale remissione dei sintomi o riduzione degli effetti negativi sull'adattamento al contesto di vita.

La diagnosi posta al termine dell'indagine consente di definire un quadro clinico riconosciuto che consenta la predisposizione di un intervento efficace, con dati basati sulle evidenze, che possa contrastare quindi le conseguenze del disturbo modificando la prognosi della patologia. In questo senso la diagnosi categoriale, pur necessaria nelle fasi iniziali del percorso diagnostico, non è tuttavia sufficiente nella scelta dei percorsi che dovrebbero consentire la modificazione degli esiti del Disturbo. Non solo, possiamo anche pensare che i sintomi di un disturbo possano condividere la stessa causa, o quantomeno siano determinati da un'unica condizione psicologica o biologica. In pratica, il fenotipo nei DNS, ma in generale in tutti gli ambiti della psicopatologia, sarebbe frutto dell'interazione tra sviluppo neurologico, stimolazioni ambientali, caratteristiche individuali personologiche, temperamentali. Tuttavia all'interno delle categorie diagnostiche è necessario conoscere i processi che mediano/moderano l'influenza degli eventi ambientali sull'espressività biologica nel corso dello sviluppo: riconoscere cioè l'endofenotipo del disturbo.

Quali pensieri e azioni vengono attivate per colmare i *gap* che si aprono nel comprendere la complessità e la comorbidità nei disturbi del neurosviluppo?

Il concetto di endofenotipo è particolarmente utile per comprendere l'eziologia di disturbi complessi in cui diversi geni e fattori ambientali influenzano il fenotipo. Lo studio delle dimensioni vede nell'endofenotipo gli aspetti misurabili e altamente specifici del comportamento situati nella posizione intermedia tra sintomi e meccanismi neurobiologici, ad esempio la variabilità dei tempi di reazione in compiti cognitivi rappresentati nei soggetti con ADHD (Castellanos e Tannock, 2002; Karalunas, Geurts, Konrad, Bender e

Nigg, 2014; Tamm et al., 2012). Inoltre l'iperattività/impulsività e la disattenzione, caratteristiche che costituiscono la base primaria della diagnosi del disturbo, sono comuni anche ad altri DNS, ad esempio nei bambini con difficoltà di apprendimento o con autismo (Hawkins, Gathercole, Astle, CALM Team e Holmes, 2016; Arnett et al., 2018; van Steijn et al., 2012), pur riconoscendo che si tratta di comportamenti distribuiti in modo continuo nella popolazione (Marcus e Barry, 2011).

I criteri diagnostici presentano chiare distinzioni tra i sintomi principali di ADHD e di DSA (APA, 2013) ma alcune caratteristiche possono rendere tali confini sfocati (Jensen et al., 1997), in cui le 'somialtanze' dei sintomi comportamentali si riferiscono a problemi di disattenzione e iperattività, bassa tolleranza alla frustrazione, scarsa autostima, *deficit* nelle abilità sociali, compromissione del rendimento scolastico, aumento dell'abbandono scolastico e scarso rendimento professionale (Epstein et al., 1991; Jensen et al., 1997). Come risultato della sovrapposizione dei sintomi, ai pazienti viene spesso diagnosticata una condizione concomitante di ADHD e di DSA: si tratterebbe cioè di una comorbidità che si esprimerebbe con un profilo neuropsicologico distinguibile da quello della 'somma' dei due disturbi isolati, caratterizzato dall'interessamento di più domini cognitivi (funzioni esecutive, linguaggio, apprendimento, attenzione, memoria), con ampia compromissione funzionale generale.

La comorbidità appare di rilevante importanza sia nella psicopatologia dello sviluppo che nell'adulto in riferimento alla classificazione ed interpretazione dei disturbi e relative cause che li generano. La comorbidità è definita omotipica quando interessa i disturbi dello stesso gruppo diagnostico, (ad esempio tra i diversi disturbi d'ansia o quella tra distimia e depressione maggiore) oppure eterotipica quando interessa disturbi provenienti da diversi raggruppamenti diagnostici (ad esempio tra disturbo della condotta, disturbo appartenente al dominio "esternalizzante", e depressione, disturbo appartenente al dominio "internalizzante"; Angold et al., 1999).

Da qui la necessità di approfondire lo studio sulle traiettorie evolutive fin dalle prime fasi di sviluppo per comprendere come, a partire da *deficit* di funzioni di base simili, nel tempo possano strutturarsi in fenotipi comportamentali diversi e complessi e i disturbi cognitivi si collochino lungo un *continuum* tra abilità che divengono specifiche per dominio, non soltanto come conseguenza di un processo biologico ma anche come espressione delle interazioni ambientali nel processo di sviluppo.

Il DSM 5 riporta che “l’origine biologica comprende un’interazione di fattori genetici, epigenetici e ambientali, che colpisce le abilità cerebrali di percepire o processare informazioni verbali o non verbali in modo efficiente e preciso (p. 79) [...] con un interessamento dei processi di elaborazione cognitiva, con un profilo di ‘abilità irregolari’” (p. 81).

Nei DNS la comorbidità è frequente e riscontrabile più che in alcune categorie diagnostiche; ad esempio nell’ADHD si rileva una frequenza con DSA fino a sei volte più elevata rispetto ai bambini senza ADHD, oppure la combinazione di ADHD e DSL presenta un’incidenza del 60% maggiore rispetto ai bambini senza ADHD.

Per questo motivo, come affronteremo più avanti, la diagnosi dei DNS deve prevedere, oltre alla descrizione del profilo di funzionamento, anche la componente diagnosi di sviluppo, ovvero come i sintomi espressi in un particolare momento della vita del bambino si modificano nel tempo.

Quali strumenti, alternativi o aggiuntivi a quelli tradizionalmente impiegati, si potrebbero prendere in considerazione?

Negli ultimi decenni questa tassonomia si è evoluta sotto diversi aspetti: il DSM 5 ha attenuato alcuni dei confini tra i disturbi, ha diminuito l’enfasi sui criteri di inclusione ed esclusione e ha aumentato il riconoscimento della variabilità all’interno dei disturbi (ad esempio l’autismo in cui sono presenti due domini variabili di potenziali difficoltà: nell’uso sociale del linguaggio e negli interessi ristretti, ripetitivi, descrizioni presenti anche in altri disturbi). Infatti, la costellazione dei sintomi comportamentali, come nel caso dell’ADHD, può essere comune anche ad altri disturbi (disturbi dell’apprendimento, disturbi dello spettro autistico); ancora, le difficoltà nell’uso pragmatico del linguaggio sono osservabili nell’autismo, nell’ADHD, nei disturbi dell’apprendimento, oltre che nei ritardi del linguaggio. Ma anche costrutti neuropsicologici come le funzioni esecutive possono essere compromessi, in una o più componenti, nell’ADHD, nell’autismo, nei disturbi linguistici e comunicativi.

Le caratteristiche fenotipiche dei disturbi neuroevolutivi possono essere governate da una gamma di sottostanti dimensioni, la cui combinazione varia nel corso dello sviluppo e non necessariamente rispettano i confini tracciati dai sistemi diagnostici tradizionali. Si ritiene pertanto necessario lo studio delle traiettorie evolutive fin dalle prime fasi di sviluppo per affrontare il problema di come, a partire da *deficit* di funzioni di base simili, possano strutturarsi nel tempo fenotipi comportamentali diversi e complessi. I disturbi cognitivi si potrebbero

collocare su un *continuum* di problematicità ma, allo stesso tempo, possono presentarsi diverse manifestazioni racchiuse in dimensioni critiche (ad esempio un *cluster* con gravi disturbi della lettura, problemi di motricità fine e problemi di scrittura a mano; un altro *cluster* caratterizzato da controllo del movimento e pianificazione motoria compromessi).

Assume quindi particolare importanza l'indagine neuropsicologica allo scopo di poter inquadrare meglio i percorsi diagnostici dei disturbi evolutivi e consentire di strutturare un percorso di intervento al fine di modificare il disturbo individuato e/o condurre alla remissione dei sintomi. La ricerca si è quindi focalizzata sulla dissociabilità delle funzioni, intesa come prestazione carente in relazione all'età del soggetto (dissociazione forte).

I criteri diagnostici presentano chiare distinzioni tra i sintomi principali di due DNS, ad esempio ADHD e DSA (APA, 2013), tuttavia le somiglianze dei sintomi, dal punto di vista fenotipico, tra questi disturbi includono problemi di disattenzione e iperattività, bassa tolleranza alla frustrazione, scarsa autostima, *deficit* nelle abilità sociali, compromissione del rendimento scolastico, aumento dell'abbandono scolastico e scarso rendimento professionale (Epstein et al., 1991), così da renderne i confini sfocati (Jensen et al., 1997). Come risultato della sovrapposizione dei sintomi, agli individui viene spesso diagnosticata una condizione concomitante di ADHD e DSA in cui è presente una condizione di comorbidità che si esprime con un profilo neuropsicologico distinguibile da quello dei due disturbi isolati e caratterizzato dall'interessamento di più domini cognitivi (funzioni esecutive, linguaggio, apprendimento, attenzione, memoria), con ampia compromissione funzionale.

L'associazione tra più DNS nello stesso individuo (comorbidità), e/o la presenza di un numero elevato di soggetti che presentano quadri clinici non ben definiti e non chiaramente riconducibili ad un singolo disturbo o che nel tempo si sposta da un disturbo all'altro, evidenzia la possibilità dell'evoluzione di un disturbo verso altri quadri clinici ad esso strettamente adiacenti e tra loro collegati da un sottostante processo psicopatologico e la conseguente possibilità di descrivere diversi spettri o *continuum* clinici (ad esempio spettro depressivo, spettro dissociativo; Siracusano, 1997), spiegata dal fatto che ciascun disturbo si esprimerebbe con manifestazioni di gravità diverse seconda dell'età (ad esempio disturbo depressivo maggiore a 18 anni, prima disturbo depressivo persistente) o più precoce (come potrebbe essere vero per la relazione tra disturbo d'ansia da separazione e successiva fobia sociale).

A tal fine l'utilizzo dei metodi di *clustering*⁶⁶ negli studi transdiagnostici e in relazione ai DNS consentirebbe di verificare un insieme di caratteristiche neurologiche, genetiche, cognitive ecc. delle difficoltà. Il raggruppamento di dimensioni compromesse del funzionamento potrebbe riflettere un comune costrutto latente. Pertanto, l'utilizzo di varie tecniche di *clustering* aiuterebbe a distinguere i fenotipi di tali disturbi (e.g. Astle, Bathelt e Holmes, 2019; Bathelt, Vignoles e Astle, 2021; Kernbach et al., 2018; Poletti, Carretta, Bonvicini e Giorgi-Rossi, 2018; Siugzdaite, Bathelt, Holmes e Astle, 2020). L'approccio dimensionale attraverso il raggruppamento delle variabili spiega la varianza all'interno di un campione di sviluppo; gli approcci di raggruppamento o *clustering* spiegano i profili esistenti all'interno della popolazione nel neurosviluppo. I *cluster*, o dimensioni, potrebbero tra loro combinarsi per evidenziare la variabilità dei sintomi senza necessariamente essere collocati in una categoria diagnostica.

Conclusioni ad interim

Le versioni del DSM 5 (APA, 2013) e dell'ICD 11 (<https://icd.who.int>), attraverso la ricerca di segni e di sintomi definiti in termini dimensionali, hanno sicuramente facilitato il lavoro del clinico nel percorso diagnostico, rendendolo più attendibile rispetto al passato. Tuttavia l'ampia variabilità dei profili che possono essere descritti all'interno di una stessa categoria diagnostica e le differenti risposte rispetto ai trattamenti indicati per disturbo (Hollon et al., 2014) suggeriscono con sempre più forza l'idea che i confini delle diagnosi espresse in questo modo potrebbero non cogliere i meccanismi principali della disfunzione nella psicopatologia (Insel et al., 2010).

All'interno delle differenti diagnosi categoriali, numerosi studi hanno inizialmente sondato la possibilità di identificare uno specifico *core deficit* causa del disturbo, ad esempio la Teoria della Mente nel caso dell'autismo, alcune componenti delle funzioni esecutive o dei processi di inibizione nell'ADHD, abilità fonologiche per la dislessia, senso del numero per la discalculia. Questo approccio, tuttavia, ha messo in

⁶⁶ Il *clustering*, o analisi dei gruppi, è un insieme di tecniche di analisi multivariata volte alla selezione e raggruppamento di campioni omogenei in un insieme di dati. È utilizzato negli studi dimensionali per individuare i costrutti latenti che caratterizzano un campione. In base agli studi effettuati (e.g. Bathelt et al., 2021), è stata rilevata la possibilità di modificare le manifestazioni delle difficoltà nel corso dello sviluppo. I metodi di clusterizzazione sono stati utilizzati anche nei casi di popolazioni con difficoltà negli apprendimenti, nella matematica o linguistiche, e nei casi di bambini con autismo per l'identificazione di sottotipi all'interno del DNS (Lombardo et al., 2016; Stevens et al., 2019).

evidenza la presenza di differenti *deficit* all'interno di domini generali (ad esempio memoria, attenzione), sia di domini specifici (ad esempio fluency nella lettura, *deficit* di inibizione ecc.); in breve, è prevalso un approccio che dal punto di vista del funzionamento cognitivo invita la ricerca di cause multiple del disturbo.

Anche all'interno di questo orientamento vi sono contributi che, attraverso l'approccio neuropsicologico della dissociazione doppia, cercano di identificare nel profilo di funzionamento singole componenti compromesse. L'approccio prevede di somministrare specifiche prove (ad esempio relative al funzionamento esecutivo, alle abilità fonologiche ecc.) in campioni di soggetti con un solo disturbo diagnosticato (ad esempio ADHD o DSA), in gruppi con i disturbi in comorbidità *vs.* gruppo di controllo a sviluppo normotipico. La doppia dissociazione, nella sua forma classica, prevede la somministrazione di due compiti (A e B) rispetto ai quali il paziente 1 (o gruppo selezionato per una sola diagnosi, per esempio ADHD) evidenzerebbe un *deficit* nel compito A (per esempio prova di inibizione) mentre il compito B verrebbe eseguito allo stesso modo dei soggetti a sviluppo normotipico, mentre il paziente 2 (o gruppo individuato per una sola diagnosi, ad esempio DSA) esegue bene questo compito, ma fallirebbe nella prova B (esempio la consapevolezza fonologica). Le prestazioni di un paziente con diagnosi in comorbidità dovrebbero essere compromesse, ovviamente, in entrambe le prove.

Tra le prime ricerche con questo approccio ricordiamo il contributo olandese di de Jong, Osterlaan e Sergeant (2006), con il quale i ricercatori intendono approfondire il ruolo della doppia dissociazione nella ricerca di endofenotipi per la comorbidità nel Deficit di Attenzione e Iperattività e nella disabilità di lettura. I risultati trovano una sovrapposizione dei *deficit* del funzionamento esecutivo, in particolare dell'inibizione e della memoria di lavoro nell'ADHD ma anche nel campione con DSA, mentre la denominazione rapida e le abilità fonologiche sembrano separare le prestazioni di soggetti con ADHD, in quanto adeguate in riferimento al campione normotipico, dal gruppo con DSA, in cui le prove appaiono compromesse rispetto al gruppo di controllo e agli altri campioni clinici (doppia dissociazione, definita "forte").

Questo dato, in realtà è già presente in un precedente lavoro di Willcutt e colleghi (2001) nel quale il gruppo di soggetti dislessici evidenzia effetti negativi anche su compiti di inibizione, considerati *marker* cognitivi dell'ADHD, mentre i compiti di consapevolezza fonologica risultano carenti nel gruppo di dislessici ed in quello con dislessia ed ADHD (*marker* "fonologico" del disturbo di

apprendimento). In breve, sia l'ADHD che il DSA sono associati nel *deficit* dell'inibizione e della decisione lessicale, anche se queste abilità risultano essere più gravemente compromesse nei soggetti con DSA rispetto a quelli con ADHD (dato non atteso). In questo studio non viene dunque riscontrata una doppia dissociazione tra ADHD e DSA per quanto riguarda la decisione lessicale e l'inibizione, mentre il gruppo con solo ADHD presenta maggiori difficoltà nel compito memoria di lavoro visuo-spaziale rispetto ai soggetti con DSA che, indipendentemente dall'ADHD, sono più lenti nell'elaborazione della decodifica rispetto ai controlli. In breve, la memoria di lavoro visuo-spaziale e l'elaborazione della decodifica sembrerebbero candidati più utili per dimostrare una doppia dissociazione tra prove e disturbi (de Jong et al., 2009).

Più di recente Langer e colleghi (2019) confermano studi precedenti che dimostrano prestazioni inferiori dei soggetti DSA in compiti di inibizione con richieste verbali, nella memoria di lavoro, nella denominazione rapida ed elaborazione fonologica, mentre le numerose prove (8 complessivamente: per esempio prove di Stroop, flessibilità cognitiva, ricerca di lettera) delle funzioni esecutive evidenziano delle difficoltà diffuse in tutti i campioni clinici rispetto al gruppo di controllo: maggiori difficoltà nel gruppo con ADHD nelle prove del funzionamento esecutivo che richiedono *input/output* verbali. In breve, il modello della doppia dissociazione appare debole o parziale, nella misura in cui le problematiche nelle funzioni esecutive sono trasversali ai vari DNS, tuttavia con alcune specificazioni che possono determinare una particolare traiettoria di sviluppo atipico.

Crisci, Caviola e colleghi (2021) propongono un lavoro nel quale 4 gruppi di ricerca, tre clinici ed uno di controllo, sono confrontati sui risultati ottenuti con misure di inibizione, *shifting*, memoria di lavoro verbale e visuo-spaziale (quest'ultima variabile non considerata nella ricerca di Langer e colleghi, 2019). I ricercatori si attendono che bambini con ADHD e DSA abbiano difficoltà sia nell'inibizione che nello spostamento dell'attenzione, con differenze specifiche nella memoria di lavoro, a seconda del formato di presentazione dello stimolo: verbale o visuospatiale (Willcutt et al., 2001; de Jong et al., 2009). Si aspettano, cioè, che i bambini con ADHD avessero prestazioni peggiori rispetto ai soggetti con DSA nell'aggiornamento dei dati presentati secondo un codice visuo-spaziale (de Jong et al., 2009). Al contrario, bambini con DSA dovrebbero manifestare maggiori difficoltà nell'aggiornamento verbale delle informazioni (Kibby e Cohen, 2008). Nei confronti tra gruppi, i risultati evidenziano che tutti i campioni clinici ottengono risultati peggiori rispetto al gruppo normotopico e non emergono differenze tra gruppi clinici sulle misure di inibizione e spostamento

attentivo. Soggetti con ADHD (con o senza DSA) ottengono risultati significativamente peggiori rispetto ai bambini con DSA nelle prove di memoria di lavoro visuo-spaziale (*updating* visuo-spaziale). Al contrario, i bambini con DSA risultano significativamente più compromessi dei bambini con ADHD nelle prove di *updating* verbale. I dati, dunque, sosterebbero la possibilità di individuare, anche se attraverso una doppia dissociazione definita “debole” (perché i risultati ottenuti dai soggetti alle prove sono inferiori sempre anche al gruppo di controllo e si differenziano in modo specifico e significativo soltanto all’interno dei tre campioni clinici), differenti profili di funzionamento. Gli autori, infatti, ritengono che sia possibile individuare componenti dominio-specifiche compromesse in modo più severo rispetto ad altre meno debilitate all’interno di un particolare disturbo.

La strada, dunque, per cercare di individuare una precisa e coerente descrizione del profilo di funzionamento (punti di forza e di debolezza), e le migliori proposte di trattamento al fine di contenere per quanto possibile le traiettorie evolutive negative del disturbo, è quella di approfondire il profilo clinico dimensionale del paziente ed avere a disposizione candidati endofenotipi per individuare le componenti dominio specifiche o dominio generali compromesse. Questa procedura è particolarmente utile nel definire, in caso di comorbidità vera, la compromissione. Ad esempio, nel caso di soggetti con ADHD e con DSA, le prove di velocità nel processamento dell’informazione, di denominazione rapida (RAN), di memoria di lavoro e di fluenza verbale, di aggiornamento dati che utilizzano un codice visuo-spaziale sono compromesse in entrambi i gruppi di pazienti. La stessa operazione andrebbe condotta anche per gli altri DNS.

Infine, dal punto di vista metodologico, nell’analisi del caso è indicata una descrizione clinica dettagliata ed esaustiva dei sintomi, la ricerca di misure ‘indipendenti’ quali segni del problema (per esempio test di laboratorio, test neuropsicologici dominio-specifici, dominio-general), l’indagine relativa al riconoscimento della familiarità del problema, il monitoraggio del decorso dei sintomi nel tempo (Robins e Guze, 1970). La diagnosi clinica cioè dovrebbe essere sempre corredata da elementi del funzionamento e dello sviluppo, così da individuare aspetti dovuti all’esposizione delle esperienze, all’ambiente nel quale il bambino è inserito, distinguerli da quelli ‘costituzionali’, genetici. Lo sforzo è quello di individuare la gamma di dimensioni che caratterizzano lo sviluppo, come queste si combinano tra loro nel tempo. Le dimensioni così descritte non sembrano certo rispettare i confini tracciati dai sistemi diagnostici categoriali.

Tlhtlo gpvkklklq t chek

- American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed)*. Washington, DC: American Psychiatric Pub.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Pub.
- Ammaniti, M. (2001). *Manuale di psicopatologia dell'infanzia*. Milano: Raffaello Cortina Editore.
- Antonietti, A., Borgatti, R., & Giorgetti, M. (2022). Cambiare paradigma per i disturbi del neurosviluppo? Dalla ricerca alla pratica clinica. *Ricerche di Psicologia*, 45, 1-12. doi: 10.3280/rip2022oa14921.
- Arnett, E., Weaver, A. M., Woodyard, K. C., Montoya, M. J., Li, M., Hoang, K. V., Hayhurst, A., Azad, A. K., & Schlesinger, L. S. (2018). PPAR γ is critical for *Mycobacterium tuberculosis* induction of Mcl-1 and limitation of human macrophage apoptosis. *Journals Plos*. doi: 10.1371/journal.ppat.1007100.
- Astle, D. E., Bathelt, J., CALM Team, & Holmes, J. (2019). Remapping the cognitive and neural profiles of children who struggle at school. *Dev Sci*, 12747. doi: 10.1111/desc.12747.
- Astle, D. E., Holmes, J., Kievit, R., & Gathercole, S. E. (2022). The transdiagnostic revolution in neurodevelopmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 63, 397-417.
- Bathelt, J., Holmes, J. H., & Astle, D. E. (2018). Data-driven subtyping of executive function-related behavioral problems in children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 252-262.e4.
- Bathelt, J., Johnson, A., Zhang, M., & Astle, D. E. (2018). The cingulum as a marker of individual differences in neurocognitive development. *Sci Rep*, 9 (1), 2281. doi: 10.1038/s41598-019-38894-z.
- Bathelt, J., Vignoles, A., & Astle, D. E. (2021). Just a phase? Mapping the transition of behavioural problems from childhood to adolescence. *Soc Psychiat Epidemiol*, 56(5), 821-836.
- Bargagna, S., & Perelli, V. (2020). Disabilità intellettiva. in C. Pecini. e D. Brizzolara. *Disturbi e traiettorie atipiche del neurosviluppo* (pp. 181-210). Milano: McGraw- Hill.
- Bishop, D. V. M., Snowling, M. J., Thompson, P. A., Greenhalgh, T., & the CATALISE-2 consortium (2017). Phase 2 of CATALISE: a multinational and multidisciplinary Delphi consensus study of problems with language development: Terminology. *J Child Psychol Psychiatry*, 58(10), 1068-80.
- Bledsoe, J. C., Semrud-Clikeman, M., & Pliszka, S. R. (2013). Anterior cingulate cortex and symptom severity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(2), 558-565.
- Borsboom, D. (2017). A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*, 16(1), 5-13.
- Cardillo, R., Caviola, S., Meneghetti, C., & Mammarella, I. C. (2022). Un training sulle abilità di rotazione mentale in bambini della scuola primaria *Giornale Italiano di Psicologia*, 801-814. doi: 10.1421/79058.

- Caspi, A., Houts, R. M., Ambler, A., Danese, A., Elliott, M. L., Hariri, A., Harrington, H. L., Hogan, S., Poulton, R., Ramrakha, S., Rasmussen, L. J. H., Reuben, A., Richmond Rakerd, L., Sugden, K., Wertz, J., Williams, B. S., & Moffitt, T. E. (2020). Longitudinal assessment of mental health disorders and comorbidities across 4 decades among participants in the dunedin birth cohort study. *JAMA Network Open*, 3(4), e 203221. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3221.
- Castellanos, F. X., & Tannok, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat. Rev Neurosci* 3(8). doi: 10.1038/nrn896.
- Coghill, D., & Sonuga-Barke, E. J. (2012). Annual research review: Categories versus dimensions in the classification and conceptualisation of child and adolescent mental disorders-implications of recent empirical study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 469-489.
- Craig, A., Hancock, K., Tran, Y., Craig, M., & Peters, K. (2002). Epidemiology of stuttering in the community across the entire life span. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 45, 1097-1105.
- Crisci, G., Caviola, S., Cardillo, R., & Mammarella, I. C. (2021). Executive functions in neurodevelopmental disorders: Comorbidity overlaps between attention deficit and hyperactivity disorder and specific learning disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 594234.
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: The seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*, 11(1), 1-8.
- Dalgleish, T., Black, M., Johnston, D., & Bevan, A. (2020). Transdiagnostic approaches to mental health problems: Current status and future directions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 88, 179-195.
- De Jong, C. G., Van De Voorde, S., Roeyers, H., Raymaekers, R., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2009). How distinctive are ADHD and RD? Results of a double dissociation study. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 37, 1007-1017.
- Di Giorgio, E., Frasnelli, E., Rosa Salva, O., Luisa Scattoni, M., Puopolo, M., Tosoni, D., Simion, F., & Vallortigara, G. (2016). Difference in visual social predispositions between newborns at low-and high-risk for autism. *Scientific Reports*, 6(1), 1-9.
- Di Giorgio, E., Rosa-Salva, O., Frasnelli, E., Calcagni, A., Lunghi, M., Scattoni, M. L., Simion, F., & Vallortigara, G. (2021). Abnormal visual attention to simple social stimuli in 4-month-old infants at high risk for Autism. *Scientific Reports* 11.
- Doyle, A. E., Faraone, S. V., Seidman, L. J., Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Waldman, I. D., Pennington, B.F., Peart, J., & Biederman, J. (2005). Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 774-803.
- Emerson, E., Einfeld, S., & Stancliffe, R. J. (2010). The mental health of young children with intellectual disabilities or borderline intellectual functioning. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*, 45, 579-587.

- Epstein, C. J., Korenberg, J. K., Antonarakis, S. E., Aymé, S., Courchesne, E., Epstein, I. B., Fowler, A., & Groner, Y. (1991). Protocols to establish genotype-phenotype correlations in Down syndrome. *Am J Hum Genet.*, 49(1), 207-35.
- Fine, J. G., Semrud-Clikeman, M., Bledsoe, J. C., & Musielak, K. A. (2013). A critical review of the literature on NLD as a developmental disorder, *Child Neuropsychology. Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 16(2), 190-223.
- Fine, J. G., & Sung, C. (2014). Neuroscience of child and adolescent health development *Journal of Counseling Psychology*. psycnet.apa.org.
- Hollon, S. D., Areán, P. A., Craske, M. G., Crawford, K. A., Kivlahan, D. R., Magnavita, J. J., Ollendick, T. H., Sexton, T. L., Spring, B., Bufka, L. F., Galper, D. I., & Kurtzman, H. (2014). Development of clinical practice guidelines. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 213-241.
- Hawkins, E., Gathercole, S., Astle, D. E., The CALM Team, & Holmes, J. (2016). Language problems and ADHD symptoms: How specific are the links?. *Brain Science*, 6(4). doi: 10.3390/6040050.
- ICD-11 International Classification of Diseases 11th Revision (<https://icd.who.int>).
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167, 748-751.
- Jensen, P. S., & Martin, D. P. (1997). Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(8), 1065-79. doi: 10.1097/00004583-199708000-00014.
- Karalunas, S., Geurts, H. M., Konrad, K., Bender, S., & Nigg, J. T. (2014). Annual research review: Reaction time variability in ADHD and autism spectrum disorders: measurement and mechanisms of a proposed trans-diagnostic phenotype. *Journal Child Psychology Psychiatry*, 55(6). doi: 10.1111/jcpp.12217.
- Kernbach, J. M., Satterthwaite, T. D., Bassett, D. S., Smailwood, J., Margulies, D., Krall, S., Shaw, P., Varoquaux, G., Thirion, B., Konrad, K., & Bzdok, D. (2018) Shared endo-phenotypes of default mode dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Translational Psychiatry*, 8, 133.
- Kibby, M. Y., & Cohen, M. J. (2008). Memory functioning in children with reading disabilities and/or attention deficit/hyperactivity disorder: a clinical investigation of their working memory and long-term memory functioning. *Child Neuropsychol*, 14, 525-546.
- Kofler, M. J., Rapport, M. D., Sarver, D. E., Raiker, J. S., Orban, S. A., Friedman, L. M., & Kolomeyer, E. G. (2013). Reaction time variability in ADHD: A meta-analytic review of 319 studies. *Clinical Psychology Review*, 33, 795-811.

- Kushki, A., Anagnostou, E., Hammill, C., Duez, P., Brian, J., Iaboni, A., Schachar, R., Crosbie, J., Arnold, P., & Lerch, J. P. (2019). Examining overlap and homogeneity in ASD, ADHD, and OCD: a data-driven, diagnosis-agnostic approach. *Translational Psychiatry, 9*.
- Langer, N., Benjamin, C., Becker, B. L., & Gaab, N. (2019). Comorbidity of reading disabilities and ADHD: Structural and functional brain characteristics. *Human Brain Mapping, 40*(9), 2677-269.
- Langmaid, R.A., Papadopoulos, N., Johnson, B. P., Phillips, J., & Rinehart, N. J. (2014). Handwriting in children with ADHD. *Journal of Attention Disorders, 18*(6). doi: 10.1177/1087054711434154.
- Lombardo, M. V., Lai, M. C., Auyeung, B., Holt, R. J., Allison, C., Smith, P., Chakrabarti, B., Ruigrok, A. N. V., Suckling, J., Bullmore, E. T., MRC AIMS Consortium, Bailey, A. J., Baron-Cohen, S., Bolton, P. F., Carrington, S., Catani, M., Craig, M. C., Daly, E. M., Deoni, S. C., Ecker, C., Happè, F., Henty, J., Johnston, P., Jones, D. K., Madden, A., Mullins, D., Murphy, C. M., Murphy, D. G. M., Pasco, G., Ruigrok, A. N. V., Sadek, S. A., Spain, D., Stewart, R., Sickling, J., Wheelwright, S. J., Williams, S. C., Wilson, S. C., Ecker, C., & Craig, M. G. (2016). Unsupervised data-driven stratification of mentalizing heterogeneity in autism. *Scientific Reports, 6*.
- Macdonald, S. J., & Deacon, L. (2019). Twice upon a time: Examining the effect socio-economic status has on the experience of dyslexia in the United Kingdom. *Dyslexia, 25*, 3-19.
- Marcus, D. K., & Barry, T. D. (2011). Does attention-deficit/hyperactivity disorder have a dimensional latent structure? A taxometric analysis. *Journal of Abnormal Psychology, 120*(2), 427-442. doi: 10.1037/a0021405.
- Muratori, P., Lambruschi, F. (2020). *I disturbi del comportamento in età evolutiva*. Trento: Edizioni Erickson.
- Newby, J. M., McKinnon, A., Kuyken, W., Gilbody, S., & Dalgleish, T. (2015). Systematic review and meta-analysis of transdiagnostic psychological treatments for anxiety and depressive disorders in adulthood. *Clinical Psychology Review, 40*, 91-110.
- NICE (2019). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/chapter/Context>.
- Poletti, M., Carretta, E., Bonvicini, L., & Giorgi-Rossi, P. (2018). Cognitive clusters in specific learning disorders. *Journal of Learning Disabilities, 51*(1), 32-42. doi: 10.1177/0022219416678407.
- Reininghaus, U., Böhnke, J. R., Chavez-Baldini, U., Gibbons, R., Ivleva, E., Clementz, B. A., Godfrey D. P., Matcheri S. K., Sweeney, J. A., & Tamminga, C. A. (2019). Transdiagnostic dimensions of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *World Psychiatry, 18*, 67-76.
- Robins, E., & Guze, S. B. (1970). Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry, 126*, 983-987.

- Rommelse, N. J., Geurts, H. M., Franke, B., Buitelaar, J. K., & Hartman, C. A. (2011). A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(6), 1363-96.
- Semrud-Clikeman, M., Walkowiak, J., Wilkinson, A., & Butcher, B. (2010). Executive functioning in children with Asperger Syndrome, ADHD-combined type, ADHD-predominately inattentive type, and controls. *Journal of autism and Developmental Disorders*, 40, 1017-1027. Springer.
- Semrud-Clikeman, M., Walkowiak, J., Wilkinson, A., & Portman Minne, E. (2010). Direct and indirect measures of social perception, behavior, and emotional functioning in children with Asperger's Disorder, Nonverbal Learning Disability, or ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 38, 509-519. Springer.
- Siracusano, A., & Ciminelli, P. M. (1997). *Lo spettro dell'isteria*. *Nóos*, 1, 3-20.
- Silva, D., Colvin, L., Glauert, R., Stanley, F., Srinivas Jois, R., & Bower, C. (2020). Literacy and numeracy underachievement in boys and girls with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 24, 1392-1402.
- Siugzdaite, R., Bathelt, J., Holmes, J., & Astle, D. E. (2020). Transdiagnostic brain mapping in developmental disorders. *Curr. Biol.*, 30(7), 1245-1257.34. doi: 10.1016/j.cub.2020.01.078.
- Sonuga-Barke, E. J., Cortese, S., Fairchild, G., & Stringaris, A. (2016). Annual Research Review: Transdiagnostic neuroscience of child and adolescent mental disorders-differentiating decision making in attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, depression, and anxiety. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(3), 321-349.
- Stevens, B., Satoh, M., Auger, L., Bieramp, J., Bretherton, C. S., Chen, X., Düben, P., Judt, F., Khairoutdinov, M., Kloche, D., Kodama, C., Lornblueh, L., Lin, S. J., Neumann, P., Putman, W. M., Röber, N., Shibuya, R., Vanniere, B., Vidale, P. L., Wedi, N., & Zhou, L. (2019). DYAMOND: the Dynamics of the atmospheric general circulation modeled on non-hydrostatic domains. *Progress in Earth and Planetary Science*, 6.
- Tamm, A., Tempei, E., Tenjes, P., Tihhonova, O., & Tuvikene, T. (2012). *Stellar mass map and dark matter distribution in M31*. Cornell University.
- Van Steijn et al. (2012). The co-occurrence of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in parents of children with ASD or ASD with ADHD. *Child Psychol Psychiatry*, 53(9), 954-63. doi: 10.1111/j.1469-7610.2012.02556.x. Epub 2012 Apr 27.
- Vianello, R., Di Nuovo, S., & Lanfranchi, S. (2014). *Bisogni Educativi Speciali: Il Funzionamento Intellettivo Limite o borderline. Tipologia, analisi di casi e indicazioni operative*. Bergamo: Edizioni Junior.
- Vianello, R., & Cornoldi, C. (2017). Riflessioni sul Funzionamento Intellettivo Limite o Borderline: proposta per una Discussione. *Psicologia Clinica dello Sviluppo*, 2, 257-265.

- Vio, C., & Salmaso, A. (2007). Problemi nella diagnosi del disturbo psichico sulla base dei sistemi DSM e ICD. *Psicologia Clinica dello Sviluppo*, 11(1), 117-132.
- Vio, C., & Lo Presti, G. (2014). *Diagnosi dei disturbi evolutivi*. Trento: Edizioni Erickson.
- Willcutt, E. G., Pennington, B. F., Boada, R., Ogline, J. S., Tunick, R. A., Chhabildas, N. A., & Olson, R. K. (2001). A comparison of the cognitive deficits in reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 157-172.
- Zeidan, J., Fombonne, E., Scolah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: a systematic review update. *Autism Research*, 15, 778-790.