



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato di Ricerca in Health Promotion and Cognitive Sciences

Ciclo XXXVII

Dipartimento di Scienze Psicologiche, Pedagogiche, dell'Esercizio Fisico e della Formazione

Qualità della vita e approcci multidisciplinari nei disturbi del neurosviluppo

Prospettive integrate su Autismo e ADHD

TESI DI DOTTORATO DI
Dott. Giuseppe Quatrosi

RELATORE
Chiar.ma Prof.ssa Giuseppa Cappuccio

CORRELATORE
Chiar.mo Prof. Gabriele Tripi

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

MAGISTRALE



Indice

1.	Introduzione	3
	I disturbi del neurosviluppo	3
	Il disturbo dello spettro autistico	4
	La definizione e la diagnosi secondo il DSM-5-TR	8
	Epidemiologia	12
	Comorbidità	14
	Eziologia	16
	Studi di patologia	19
	Studi funzionali	22
	L'assessment neuropsicologico	28
	L'assessment diagnostico	37
	La valutazione clinica	38
	Terapie	40
	Il Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività	52
	Diagnosi	53
	Epidemiologia	54
	Eziologia	55
	Fisiopatologia	57
	Trattamento	59
	Terapie farmacologiche	60
	Approcci psicosociali e non farmacologici	62
	La qualità della vita nei siblings di individui autistici: una revisione di letteratura	64
	Caratteristiche cranio-facciali nel disturbo dello spettro autistico: una revisione di letteratura	66
	Qualità della vita nelle madri di bambini con ADHD: una revisione di letteratura	67
	Progetto “Play & Food” – intervento sulla selettività alimentare in bambini con ASD ..	68
	Progetto “Prendersi cura di chi si prende cura” – Percorsi di gruppo per la gestione dello stress dei genitori di minori con autismo	69
	Premessa	69
	Contesto	70
	Definizione del problema di ricerca e del quadro teorico	72
2.	Materiali e metodi	74
	La qualità della vita nei siblings di individui autistici	74
	Domande di ricerca	74
	Strategia di ricerca	75

Selezione degli studi	75
Rappresentazione dei dati	76
Caratteristiche cranio-facciali nel disturbo dello spettro autistico.....	76
Domande di ricerca	76
Strategia di ricerca	76
Selezione dello studio	77
Rappresentazione dei dati	78
Qualità della vita nelle madri di bambini con ADHD	78
Domande di ricerca	78
Strategia di ricerca	79
Selezione dello studio	79
Progetto “Play & Food”	81
Progetto “Prendersi cura di chi si prende cura”	82
Obiettivi	82
Target	82
Metodologia	82
Strumenti.....	83
3. Risultati.....	85
La qualità della vita nei siblings di individui autistici	85
La ricerca bibliografica	85
Caratteristiche degli studi inclusi.....	86
Obiettivi degli studi inclusi e tipi di questionari somministrati.....	96
Valutazione della qualità della vita dei fratelli non autistici di individui autistici.....	98
Valutazione del benessere e dei risultati relativi alla salute psicologica.....	99
Depressione, ansia e stress.....	99
Atteggiamenti comportamentali e fattori associati	100
Supporto sociale percepito, ruolo percepito dei fratelli e adattamento dei fratelli	100
Caratteristiche cranio-facciali nel disturbo dello spettro autistico.....	102
Ricerca bibliografica.....	102
Caratteristiche degli studi inclusi.....	103
Valutazione delle caratteristiche cranio-facciali nei soggetti con ASD	106
Qualità della vita nelle madri di bambini con ADHD	115
Caratteristiche degli studi inclusi.....	115
Progetto “Play & Food”	124
Partecipazione e aderenza	124
Limiti	125

Progetto “Prendersi cura di chi si prende cura”	125
Sensibilizzazione e selezione del campione	125
Intervento di gruppo.....	125
Follow-up.....	125
Analisi dei dati	126
4. Discussione	126
La qualità di vita nei siblings di individui autistici.....	126
In che modo l'autismo influisce sulla qualità della vita dei fratelli non autistici di individui autistici?.....	126
La qualità della vita dei fratelli delle persone autistiche differisce tra le diverse fasce d'età (infanzia, adolescenza, età adulta)?	127
Sono stati utilizzati strumenti specificamente convalidati per valutare la qualità della vita dei fratelli non autistici di individui autistici? In alternativa, quali metodi sono stati utilizzati?.....	128
Conclusioni	128
Caratteristiche cranio-facciali nel disturbo dello spettro autistico.....	129
È possibile identificare un fenotipo facciale associato all'ASD?.....	129
Le caratteristiche cranio-facciali potrebbero prevedere le caratteristiche comportamentali negli individui con ASD?.....	132
In che modo il fenotipo facciale contribuisce alla nostra comprensione dello sviluppo cerebrale nell'ASD?	133
Punti di forza e limiti	134
Conclusioni	135
Qualità della vita nelle madri di bambini con ADHD	136
Impatto dell'ADHD infantile sulla qualità della vita materna	136
Fattori che influenzano la qualità della vita materna.....	139
Implicazioni per la ricerca e la pratica.....	143
Conclusioni	145
Integrazione dei risultati: i progetti “Play & Food” e “Prendersi cura di chi si prende cura”	146
Collegamento tra aspetti biomedici e psicosociali.....	147
Implicazioni cliniche e metodologiche	148
5. Limiti e conclusioni	148
6. Bibliografia	149

1. Introduzione

I disturbi del neurosviluppo

I disturbi del neurosviluppo (*Neurodevelopmental Disorders*, NDD) costituiscono un gruppo di condizioni caratterizzate per la manifestazione in età evolutiva di deficit nello sviluppo cognitivo, comunicativo, sociale o motorio, legati ad alterazioni dello sviluppo cerebrale. Queste condizioni, oltre a influire profondamente sulla vita dell'individuo colpito, hanno un impatto significativo sul benessere dell'intero nucleo familiare. I possibili deficit correlati possono variare dalla compromissione di alcune specifiche abilità (come ad esempio accade nei disturbi specifici dell'apprendimento) fino ad arrivare a globali compromissioni delle abilità intellettive, sociali o motorie. Come classificate nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5-TR), i disturbi del neurosviluppo comprendono il disturbo dello spettro autistico (*Autism Spectrum Disorder*, ASD), il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*, ADHD), la disabilità intellettiva, i disturbi della comunicazione, i disturbi specifici dell'apprendimento, i disturbi del movimento (come la disprassia e i tic) e altri disturbi dello sviluppo neurologico non altrimenti specificati. Tali condizioni possono presentarsi singolarmente nell'individuo affetto, ma spesso costituiscono in comorbidità quadri complessi (ad esempio, non è raro che un bambino con ASD sia affetto anche da disabilità intellettiva o che un bambino con ADHD presenti anche un disturbo dell'apprendimento). Le manifestazioni inoltre, possono essere caratterizzate sia da un deficit nel raggiungimento di alcune tappe di sviluppo psicomotorio attese per età (come accade per esempio nel ritardo globale dello sviluppo) o dalla presenza di sintomi comportamentali esternalizzanti (ad esempio l'iperattività) (American Psychiatric Association, 2022).

I disturbi del neurosviluppo, dal punto di vista epidemiologico generale, sono condizioni piuttosto frequenti durante l'infanzia. Secondo le ultime stime, circa un bambino su sei potrebbe avere uno o più disturbi del neurosviluppo (Ayano et al., 2023). Queste devono essere considerate una delle principali cause di disabilità in età evolutiva e, in alcuni casi, possono avere effetti significativi anche in età adolescenziale ed adulta. Inoltre, il peso di tali patologie non ricade esclusivamente sull'individuo, ma comporta costi ed oneri significativi anche a carico della famiglia e della società. C'è anche una crescente richiesta di risorse sociali per fornire interventi terapeutici, assistenza educativa e servizi per l'inclusione scolastica. Anche la ricerca clinica si concentra sempre più sui NDD. Ciò è

dovuto a notevoli progressi nella conoscenza genetica e neurobiologica che sostiene il neurosviluppo, nonché all'identificazione di nuovi modelli di diagnosi e intervento che mirano sempre più alla precocità e all'efficacia dei loro trattamenti (Andrade et al., 2016; Ostrowski et al., 2024).

Questa tesi di dottorato si articola principalmente in tre studi di revisione della letteratura, volti ad approfondire i disturbi del neurosviluppo, in particolare i disturbi dello spettro autistico (ASD) e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), e a delinearne le implicazioni cliniche, familiari e organizzative. A partire dalle evidenze emerse dallo studio della letteratura, sono stati inoltre elaborati due progetti di intervento, concepiti come modelli applicativi preliminari e in fase di avvio, costruiti sulla base delle conoscenze acquisite e delle necessità clinico-organizzative osservate, più che come veri e propri protocolli di ricerca. Nella sezione introduttiva verranno delineate le principali caratteristiche di questi disturbi e il razionale che ha guidato la costruzione dei progetti.

Il disturbo dello spettro autistico

Negli ultimi 50 anni, il disturbo dello spettro autistico (ASD) è passato da un disturbo raro e strettamente definito ad esordio infantile a una condizione permanente ben sostenuta e studiata, riconosciuta come abbastanza comune e molto eterogenea. La descrizione delle caratteristiche principali dell'ASD come deficit di comunicazione sociale e comportamenti sensomotori ripetitivi e insoliti non è cambiata sostanzialmente dalla sua delineazione originale (Kanner, 1943). Tuttavia, l'autismo è ora visto come uno spettro che può variare da molto lieve a grave. Molti (ma non tutti) gli individui con ASD richiedono un supporto di qualche tipo per tutta la vita. Sebbene le famiglie, gli insegnanti e altri caregiver facciano la maggior differenza nella vita delle persone con ASD, anche i medici e gli altri clinici influenzano gli individui e le famiglie fornendo informazioni sul funzionamento attuale della persona con ASD, aiutando i caregiver ad anticipare le transizioni e indirizzando i caregiver e gli specialisti quando necessario. L'ASD rappresenta un onere economico sostanziale, principalmente a causa della necessità di supporto agli adulti che non possono vivere in modo indipendente, il che si traduce in maggiori costi sanitari e scolastici e in una perdita di reddito per i caregiver (Lavelle et al., 2014; Lord et al., 2018).

Gli ASD sono disturbi neurobiologici complessi dello sviluppo cerebrale precoce, attualmente definiti e caratterizzati da compromissione qualitativa nell'interazione sociale e nella comunicazione, nonché da modelli di comportamento, interessi e attività ristretti, ripetitivi e stereotipati (Frazier et al., 2012; Mandy et al., 2012). Poiché le caratteristiche che

costituiscono la diagnosi di ASD sono ubiquitarie e aspecifiche, le popolazioni di ASD sono biologicamente e neurologicamente diversificate, con una serie di sottotipi biologici sottostanti. Eppure, i primi tentativi storici di descrivere l'autismo smentivano l'ignoranza della sua eziologia biologica. Ancora oggi c'è una persistente aderenza alla classificazione dell'ASD nel quadro di un disturbo di "salute mentale", poiché la diagnosi di ASD rimane all'interno del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM), a partire dal DSM-III e continuando fino all'ultima reiterazione, il DSM-5 (American Psychiatric Association, 1994, 2000, 2013). Pertanto, la diagnosi di ASD può essere assegnata indipendentemente dai meccanismi, dalle cause e dai contributi biologici scatenanti. La classificazione dell'ASD come disturbo di salute mentale ha avuto molti problemi pratici, che vanno dalla stigmatizzazione, all'erogazione di servizi, alla definizione di coorti di ricerca, alla copertura assicurativa, a specifici diritti personali e governativi (Volkmar et al., 2009, 2012).

Leo Kanner, uno psichiatra che gestiva una clinica presso l'ospedale Johns Hopkins negli anni '30 e '40, è solitamente citato come il primo medico a descrivere l'autismo (Kanner, 1943; Olmsted & Blaxill, 2016). Kanner ha fatto osservazioni su 11 bambini con "disturbi autistici del contatto affettivo", che ha descritto nella sua ricerca nei successivi 15 anni come isolamento sociale, desiderio ossessivo di uniformità e routine, ecolalia differita e molti con abilità di memoria "frammentarie". Hans Asperger, un pediatra viennese, descrisse contemporaneamente ma in modo indipendente una "psicopatia autistica" che alla fine avrebbe portato il suo nome, sindrome di Asperger (Asperger, 1944; Fellowes, 2015; U. Frith et al., 1991; Heilpädagogik, 1952). Ha descritto pazienti con un normale sviluppo precoce del linguaggio, ma marcate difficoltà sociali con i coetanei, marcati interessi circoscritti, ma spesso molto intelligenti (Volkmar et al., 2012). Sebbene il disturbo di Asperger sia stato infine incluso come sottotipo dei disturbi pervasivi dello sviluppo nel DSM-IV, questa inclusione è stata controversa; è stato eliminato dal DSM-5, con alcuni ricercatori che paragonano il disturbo di Asperger a una forma di disturbi dell'apprendimento non verbale (Brumback et al., 1996; Klin et al., 1995; Rourke & Tsatsanis, 2000; Volkmar et al., 2012).

Durante gli anni '40, psichiatri e psicoanalisti sostenevano che i modelli di comportamento autistico erano una presentazione della schizofrenia infantile (Volkmar et al., 2009). Tuttavia, sia Kanner che Asperger sono stati attenti a differenziare e distinguere i loro disturbi dalla schizofrenia infantile e dalle disabilità intellettive (Baker, 2013). Durante gli anni '50 e '60, la concettualizzazione dell'autismo come una forma di schizofrenia infantile ha portato a

ipotesi eziologiche secondo cui l'autismo era dovuto a un disturbo emotivo profondamente radicato nella psicodinamica anormale genitore-figlio, come la risposta di un bambino a una madre emotivamente fredda e distante (le cosiddette "madri frigorifero") (Baker, 2013). Tuttavia, continuava a non esserci una definizione coerente di autismo. La diagnosi errata era prevalente e, sebbene le condizioni possano essere co-morbose in alcuni individui, molti pazienti con disabilità intellettiva sono stati diagnosticati erroneamente con autismo e viceversa. Questo ha promulgato un'epoca sfortunata in cui molti di questi bambini mal diagnosticati sono stati lasciati ad annaspere in istituzioni psichiatriche affollate e sottofinanziate, senza mai ricevere i necessari interventi comportamentali, educativi o terapeutici che avrebbero potuto migliorare la loro funzione e i loro risultati.

Negli anni '60 e '70, le teorie psicogene dell'autismo cominciarono a svanire quando le prove scientifiche iniziarono a crescere che l'autismo è un disturbo neurobiologico. Ciò includeva osservazioni di alti tassi di concordanza dell'autismo nei gemelli identici, aumento dell'incidenza e della prevalenza di convulsioni ed epilessia nell'autismo e vere distinzioni tra autismo e schizofrenia (Folstein, 1985; Kolvin, 1971; Rutter, 1972; Volkmar & Nelson, 1990). Successive e concomitanti indagini neuropatologiche e neuroradiologiche hanno corroborato le anomalie cerebrali nell'autismo (Herbert & Caviness, 2006; Johnston & Blue, 2006). Tuttavia, è stato solo nel 1980, con la pubblicazione del DSM-III, che l'autismo è stato considerato in una categoria separata. Il DSM-III prevedeva che per una diagnosi di autismo, definito un "disturbo pervasivo dello sviluppo", la presentazione era necessaria prima dei 30 anni, con sintomi e segni di mancanza di interesse per le persone, grave compromissione della comunicazione e "risposte bizzarre" alla stimolazione e alle interazioni ambientali (American Psychiatric Association, 1980). Nel 1987, l'edizione riveduta, DSM-III-R, ha eliminato il requisito dell'età di insorgenza e ha creato una categoria per i bambini che non soddisfano pienamente i criteri per il disturbo autistico, "disturbo pervasivo dello sviluppo-non altrimenti specificato". Il DSM-IV, e la *"Text Revision"* DSMIV-TR, hanno introdotto un approccio "ad ombrello" ai disturbi pervasivi dello sviluppo, con cinque sottocategorie, tra cui il disturbo autistico, il disturbo pervasivo dello sviluppo - non altrimenti specificato (PDD-NOS), il disturbo di Asperger, il disturbo di Rett e il disturbo disintegrativo (American Psychiatric Association, 1994, 2000). Nel DSM-IV-TR, rimanevano tre criteri per la diagnosi di disturbo autistico: compromissione della comunicazione, deficit sociali e comportamenti ripetitivi con interessi limitati. L'ultima ridefinizione del DSM-5 della diagnosi di autismo si propone di essere più rigorosa e specifica (American Psychiatric Association, 2013; Frazier et al., 2012). Il DSM-5 ha creato

un paradigma diagnostico ibrido a due fattori (diade) dimensionale per l'autismo, facendo collassare i tre domini contenuti nel DSM-IV-TR in due domini: comunicazione sociale e interesse ristretto/comportamenti ripetitivi. La terminologia dei disturbi pervasivi dello sviluppo (PDD) e delle sue cinque sottocategorie è stata eliminata a favore del raggruppamento di disturbo autistico e PDD-NOS in un'unica diagnosi di ASD che deve essere presente nella prima infanzia. In modo controverso, la sindrome / disturbo di Asperger è stata rimossa dall'ombrello dell'ASD, invece di inserirla nella diagnosi di "spettro" più ampio, il che ha creato una situazione in cui alcuni individui con disturbo di Asperger secondo il DSM-IV-TR si qualificano per l'ASD secondo il DSM5, ma altri no (Hippler & Klicpera, 2003). Inoltre, il disturbo disintegrativo e il disturbo di Rett sono stati rimossi come sottotipi di autismo. Il disturbo di Rett, ora noto per essere il risultato di variazioni genetiche all'interno del gene MECP2, è un esempio di come i progressi della scienza medica abbiano cambiato l'approccio alla categorizzazione e alla diagnosi dell'autismo e il riconoscimento del substrato neurobiologico dell'autismo. Sebbene l'ASD sia ora un unico spettro, c'è spazio per la variabilità individuale e il DSM-5 consente specificatori diagnostici concomitanti che includono il modello di insorgenza e il decorso clinico, i fattori eziologici, le capacità intellettuali/cognitive, le condizioni associate/co-morbose e la gravità dei sintomi dell'ASD. Poiché la diagnosi di ASD si basa su criteri comportamentali, esiste una notevole eterogeneità fenotipica e genotipica all'interno di questa classe di disturbi, nonché dibattiti in corso sui loro confini clinici. Inoltre, come per tutte le diagnosi del DSM, ci sono limitazioni significative nella sua utilità clinica, poiché c'è stata affidabilità dell'assegnazione diagnostica del DSM solo quando utilizzata da ricercatori o da coloro che hanno una formazione specifica, ma non quando è stata diffusa ai medici di medicina generale (Kirk & Kutchins, 1994).

Tuttavia, nonostante una migliore specificità con il DSM-5, la diagnosi di ASD è ancora considerata un disturbo di "salute mentale" e, quindi, l'assegnazione di una diagnosi di ASD non dipende dalla serie di cause biologiche note e potenziali e dai contributi al disturbo e, quindi, non riconosce che le popolazioni di ASD sono biologicamente eterogenee con un'ampia neurodiversità. Eppure, anche la task force del DSM-5 ha riconosciuto che i paradigmi diagnostici dell'ASD per l'autismo dovranno evolversi in sottofenotipi biologicamente significativi (Frazier et al., 2012). Clinicamente, i bambini e gli adulti con ASD dimostrano una serie di sintomi e segni neurologici che indicano una disfunzione del sistema nervoso centrale, autonomo e/o periferico, nonché una malattia sistemica. In effetti, i sintomi e i segni dell'ASD sono simili a molti tipi di disturbi neurologici. Pertanto, una

valutazione clinica completa può fornire informazioni importanti sul sottotipo biologico di un bambino con ASD. I dati neurofisiologici, di laboratorio, genetici, neuropsicologici, di neuroimaging (in casi selezionati) e altri dati neurodiagnostici possono arricchire e migliorare il fenotipo biologico e il profilo clinico degli individui con ASD (Mintz, 2017).

Sebbene gli individui con ASD siano molto diversi l'uno dall'altro, il disturbo è caratterizzato da caratteristiche fondamentali in due aree: comunicazione sociale e comportamenti senso-motori limitati e ripetitivi, indipendentemente dalla cultura, dalla razza, dall'etnia o dal gruppo socioeconomico (Khan et al., 2012). L'ASD deriva da uno sviluppo cerebrale alterato precoce e dalla riorganizzazione neurale (Bauman & Kemper, 2005; O'Reilly et al., 2017). Tuttavia, poiché non esistono biomarcatori affidabili, la diagnosi deve essere fatta sulla base del comportamento. I criteri del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali DSM-5 dell'American Psychiatric Association (American Psychiatric Association, 2013), pubblicato nel 2013, avevano lo scopo di rendere più semplice la diagnosi di ASD. Esiste ora un unico spettro ASD basato sui due domini (comunicazione sociale e comportamenti senso-motori limitati, ripetitivi o insoliti). Sottotipi come il disturbo di Asperger e il disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificati, che sono stati utilizzati in modo inaffidabile dai medici, sono ora consolidati sotto la singola diagnosi di ASD. Inoltre, il DSM-5 riconosce esplicitamente che l'ASD può essere accompagnato da altri disturbi, tra cui malattie genetiche (p.es., sindrome dell'X fragile) e condizioni psichiatriche (p.es., disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)). Per essere diagnosticata con ASD, una persona deve mostrare prove di difficoltà, passate o presenti, in ciascuno dei tre sottodomini della comunicazione sociale, e deve avere o aver avuto difficoltà in due dei quattro diversi comportamenti senso-motori ristretti e ripetitivi. Ci sono anche nuovi livelli di gravità proposti nel DSM-5 basati sulla necessità di supporto, che finora hanno mostrato una dubbia validità, sebbene il concetto di funzionalità sia di per sé molto importante (Lord et al., 2012, 2018; Maenner et al., 2014; Weitlauf et al., 2014).

La definizione e la diagnosi secondo il DSM-5-TR

Il disturbo dello spettro autistico (ASD) è un disturbo dello sviluppo neurologico variegato. Secondo il *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, Quinta Edizione, Revisione del Testo (DSM-5-TR)*, i criteri diagnostici per il disturbo dello spettro autistico sono:

- A. Difficoltà pervasive nella comunicazione sociale in molteplici contesti, come manifestato da quanto segue, attualmente o dalla storia:

1. Deficit nella reciprocità socio-emotiva che vanno da un approccio sociale anormale e il fallimento di una normale conversazione avanti e indietro alla ridotta condivisione di interessi, emozioni o affetti a un fallimento nell'avviare o rispondere alle interazioni sociali.
 2. Deficit nei comportamenti comunicativi non verbali utilizzati per l'interazione sociale, che vanno dalla comunicazione verbale e non verbale scarsamente integrata ad anomalie nel contatto visivo e nel linguaggio del corpo o deficit nella comprensione e nell'uso dei gesti a una totale mancanza di espressioni facciali e comunicazione non verbale.
 3. Deficit nello sviluppo, nel mantenimento e nella comprensione delle relazioni che vanno dalle difficoltà di adattare il comportamento ai vari contesti sociali alle difficoltà di condividere il gioco immaginativo o di fare amicizia all'assenza di interesse per i coetanei.
- B. Modelli di comportamento, interessi o attività limitati e ripetitivi, come manifestati da almeno 2 dei seguenti, attualmente o per storia:
1. Movimenti motori stereotipati o ripetitivi, uso di oggetti o linguaggio (p.es., semplici stereotipie motorie, allineare giocattoli o lanciare oggetti, ecolalia, frasi idiosincratiche).
 2. Insistenza sull'uniformità, aderenza inflessibile alle routine o modelli ritualizzati di comportamento verbale o non verbale (p.es., estrema angoscia per piccoli cambiamenti, difficoltà con le transizioni, modelli di pensiero rigidi, rituali di saluto, bisogno di prendere lo stesso percorso o mangiare lo stesso cibo ogni giorno).
 3. Interessi molto ristretti e fissati che sono anormali nell'intensità o nella messa a fuoco (p.es., forte attaccamento o preoccupazione per oggetti insoliti, interessi eccessivamente circoscritti o perseveranti).
 4. Iper- o iporeattività agli input sensoriali o interesse insolito per gli aspetti sensoriali dell'ambiente (p.es., apparente indifferenza al dolore/temperatura, risposta avversa a suoni o trame specifici, odore o tocco eccessivo di oggetti, fascino visivo per le luci o il movimento).
- C. I sintomi devono essere presenti nel primo periodo di sviluppo (ma possono non manifestarsi completamente fino a quando le richieste sociali non superano le capacità limitate o possono essere mascherati da strategie apprese in età avanzata).
- D. I sintomi causano una compromissione clinicamente significativa del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti del funzionamento corrente.

- E. Questi disturbi non sono meglio spiegati dal disturbo dello sviluppo intellettivo (disabilità intellettiva) o dal ritardo globale dello sviluppo. Il disturbo dello sviluppo intellettivo e l'ASD spesso co-occorrono. Per fare diagnosi concomitanti di ASD e disturbo dello sviluppo intellettivo, la comunicazione sociale dovrebbe essere inferiore a quella prevista per il livello di sviluppo generale.

Un aspetto importante dei criteri diagnostici del *DSM-5-TR* è l'uso di specificatori della gravità attuale, del livello di disabilità intellettiva, del livello di compromissione del linguaggio, dell'associazione con condizioni genetiche o mediche note o fattori ambientali e, se è presente una catatonìa concomitante, consentendo al medico di comunicare una descrizione clinica più dettagliata durante la diagnosi di ASD (Tabella 1). La diagnosi di ASD sostituisce uno spettro di condizioni come il disturbo autistico, il disturbo di Asperger e il disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato che sono stati precedentemente diagnosticati separatamente nel *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, Quarta Edizione, Revisione del Testo (DSM-IV-TR)* (Hodis et al., 2025).

Specificatori di gravità per il disturbo dello spettro autistico			
Livello di gravità	Livello di supporto richiesto	Comunicazione sociale	Comportamenti ripetitivi e restrittivi
Livello 1 (Lieve)	Richiesta di supporto	Difficoltà ad avviare la conversazione e le interazioni sociali Diminuzione dell'interesse per le interazioni sociali Risposte infruttuose o atipiche alle aperture sociali degli altri	L'inflessibilità del comportamento causa un'interferenza significativa con il funzionamento in almeno un'area di attività
Livello 2 (Moderato)	Richiede un supporto consistente	Marcati deficit nelle capacità di comunicazione sociale sia verbale che non verbale Avvio limitato di interazioni sociali Risposte ridotte o anormali alle aperture sociali degli altri	L'inflessibilità del comportamento e la difficoltà ad affrontare il cambiamento causano un'interferenza significativa con la funzione in varie aree di attività
Livello 3 (Grave)	Richiede un supporto molto consistente	Gravi deficit nelle capacità di comunicazione sociale sia verbale che non verbale	L'inflessibilità del comportamento e la difficoltà ad affrontare il cambiamento

		Avvio molto limitato di interazioni sociali Risposta minima alle aperture sociali degli altri	causano interferenze significative con il funzionamento in tutte le aree di attività
--	--	--	--

Tabella 1. Specificatori di gravità per il disturbo dello spettro autistico. Questa tabella include il livello di supporto richiesto per un individuo con autismo in base al livello di gravità, alle capacità di comunicazione sociale e ai comportamenti limitati o ripetitivi.

Epidemiologia

Valutare accuratamente la prevalenza dell'ASD è fondamentale per pianificare l'istruzione, l'assistenza sanitaria e i servizi di assistenza sociale per i bambini. Si stima che circa 1 bambino su 100 in tutto il mondo abbia l'ASD (M. Wang et al., 2025; Zeidan et al., 2022). Questa cifra rappresenta una media e i tassi di prevalenza riportati variano notevolmente, la maggior parte va dallo 0,22% al 3,60%, con un rapporto maschio/femmina stimato di circa 4:1 (Bougeard et al., 2021; Bourke et al., 2024; Dinstein et al., 2024; Fast et al., 2024; Jiang et al., 2024; Kouznetsov et al., 2023; Moschetti et al., 2024; Nielsen et al., 2024; Rasga et al., 2023; Salari et al., 2022; Scattoni et al., 2023; Sezerol & Davun, 2024; Shrestha et al., 2024; Zahorodny et al., 2025). La prevalenza dell'ASD è stata studiata più ampiamente nei paesi ad alto reddito, come gli Stati Uniti e le nazioni europee, a causa dei loro consolidati sistemi di sorveglianza della salute pubblica (Delobel-Ayoub et al., 2020; Ge et al., 2024; C. Li & He, 2024; Maenner, 2023). Inoltre, sono stati osservati tassi di prevalenza più elevati negli studi di coorte di nascita basati sulla popolazione, suggerendo che la vera prevalenza dell'ASD potrebbe essere sottostimata (May et al., 2020). Tuttavia, a causa delle limitazioni delle reti di monitoraggio della salute pubblica, la prevalenza dell'ASD rimane sconosciuta in molti paesi e regioni a basso reddito. Le disparità socio-economiche nella prevalenza dell'ASD probabilmente riflettono differenze nell'accesso all'assistenza sanitaria, nelle risorse diagnostiche e negli atteggiamenti culturali piuttosto che una vera incidenza. La sottodiagnosi nelle regioni a basso reddito è comune a causa della limitazione dei servizi e dello stigma, mentre i paesi ad alto reddito beneficiano di solidi sistemi di sorveglianza (Elsabbagh et al., 2012; Gabriele et al., 2016).

A livello globale, la prevalenza riportata di ASD ha mostrato una graduale tendenza all'aumento, sebbene i tassi e il ritmo di aumento varino in modo significativo tra paesi e regioni (Bougeard et al., 2021; Bourke et al., 2024; Dinstein et al., 2024; Maenner, 2023). Ad esempio, l'Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network (ADDM) ha riferito che la prevalenza dell'ASD tra i bambini negli Stati Uniti è aumentata dallo 0,67% nel 2000 al 2,76% nel 2020, riflettendo un aumento di quattro volte (Maenner, 2023). Allo stesso modo, nell'Australia occidentale, la prevalenza è aumentata dallo 0,51 % nel 2010 al 2,07 % nel 2020 (Bourke et al., 2024). Al contrario, in 21 paesi del Nord Africa e del Medio Oriente, la prevalenza dell'ASD è rimasta stabile a circa lo 0,30% dal 1990 al 2019 (Ebrahimi Meimand et al., 2023).

Anche all'interno dello stesso paese, ci sono differenze significative nella prevalenza dell'ASD tra stati, contee e gruppi razziali o etnici. Ad esempio, i dati del 2020 dell'ADDM hanno rivelato che la prevalenza dell'ASD tra i bambini di 8 anni variava dal 2,31% nel Maryland al 4,49% in California. In particolare, per la prima volta, la prevalenza tra i bambini bianchi è stata segnalata come inferiore rispetto ad altri gruppi razziali o etnici, invertendo le tendenze osservate in precedenza (Maenner, 2023). Allo stesso modo, nell'Australia occidentale, la prevalenza dell'ASD tra gli indigeni australiani è circa due terzi di quella degli australiani non indigeni (Bourke et al., 2024).

L'apparente aumento della prevalenza dell'ASD può riflettere una crescita reale dei casi, ma è anche influenzato da vari fattori. Questi includono differenze socioeconomiche e politico-culturali, variazioni nella consapevolezza del governo e del pubblico, differenze negli strumenti di screening e nei metodi diagnostici, discrepanze nelle popolazioni sottoposte a screening e differenze nei metodi di raccolta dei dati (Gallin et al., 2025; Jensen de López & Thirup Møller, 2024; O'Sharkey et al., 2025). Molti studi hanno rilevato che uno status socioeconomico più elevato, l'enfasi del governo sull'ASD (ad esempio, l'istituzione di reti di monitoraggio nazionali o regionali, l'attuazione di piani nazionali di assicurazione per l'invalidità) e i genitori con accesso a un'istruzione di qualità sono fortemente associati a tassi diagnostici di ASD più elevati nei bambini (Bourke et al., 2024; O'Sharkey et al., 2025; Zahorodny et al., 2025).

Dal 2000 al 2023, i dati della rete ADDM negli Stati Uniti hanno dimostrato una tendenza verso una diagnosi precoce di ASD, con tendenze simili osservate in altri paesi. Ciò suggerisce che i miglioramenti globali nella diagnosi precoce stanno contribuendo a tassi di prevalenza confermati più elevati tra i bambini di età compresa tra 0 e 8 anni (Maenner, 2023; Villegas-Lirola, 2023). Inoltre, fattori come il basso peso alla nascita (B.-Q. Guo et al., 2024), la nascita pretermine (B.-Q. Guo et al., 2024), malattie specifiche (ad es. disturbi

psichiatrici (Kriegel et al., 2025; Robinson Williams et al., 2024), la distrofia muscolare (Diehl et al., 2024), alcune sindromi genetiche (P. E. Davis et al., 2015; Deng & Klyachko, 2021)) e vivere in aree ad alto inquinamento industriale (Moschetti et al., 2024) sono correlate alla prevalenza dell'autismo in generale. In alcune regioni, anche lo stigma che circonda l'ASD ha influenzato i tassi di rilevamento (Pham & Charles, 2023).

Alcuni studi suggeriscono che il divario di genere nella prevalenza dell'ASD potrebbe ridursi, con la prevalenza tra le femmine potenzialmente sottostimata (Solmi et al., 2022). Negli ultimi 20 anni, alle femmine è stato tipicamente diagnosticato l'ASD in età avanzata rispetto ai maschi e la percentuale di femmine tra i casi diagnosticati è aumentata più rapidamente (Harrop et al., 2024). Le possibili spiegazioni includono caratteristiche comportamentali più sottili nelle femmine, che rendono meno efficace il riconoscimento precoce da parte degli strumenti diagnostici (Harrop et al., 2024; Tsirgiotis et al., 2024) e pregiudizi sociali che danno priorità alla diagnosi dei maschi rispetto alle femmine (Ochoa-Lubino et al., 2023).

Negli ultimi decenni, la prevalenza segnalata di ASD è aumentata notevolmente (Maenner, 2023). Questa tendenza è senza dubbio influenzata da fattori quali i cambiamenti nei criteri diagnostici, una maggiore consapevolezza e un migliore accesso ai servizi diagnostici (Hansen et al., 2015; Rutter, 2005). Tuttavia, l'entità dell'aumento aumenta anche la possibilità che ulteriori fattori, tra cui le esposizioni ambientali, possano contribuire all'eziologia dell'ASD (Lyall et al., 2014). Proponiamo che le influenze ambientali giustifichino ulteriori indagini come potenziali contributori, insieme ai fattori genetici, che sono ben consolidati nella patogenesi dell'ASD. Ad esempio, numerose sindromi genetiche, come la sindrome dell'X fragile, sono fortemente associate all'ASD, evidenziando il ruolo critico della genetica (Hagerman et al., 2010). Inoltre, studi di sequenziamento dell'esoma su larga scala hanno identificato interruzioni geniche sia evolutive che funzionali legate all'ASD (Satterstrom, Kosmicki, Wang, Breen, Buxbaum, et al., 2020) e studi familiari continuano a dimostrare forti modelli di ereditabilità (Sandin et al., 2014). Inoltre, i continui progressi nelle tecnologie di screening genetico stanno aumentando costantemente la nostra capacità di rilevare varianti patogene, suggerendo che il pieno contributo dei fattori genetici potrebbe ancora emergere (Ramaswami & Geschwind, 2018).

Comorbidità

Molti bambini a cui viene diagnosticato l'ASD hanno disturbi dello sviluppo neurologico in comorbidità come il ritardo globale dello sviluppo, il disturbo da deficit di attenzione e

iperattività (ADHD) e/o il disturbo del linguaggio/comunicazione. Questi sono in genere utilizzati per specificare o qualificare la loro diagnosi. Nei bambini con diagnosi di ASD, ci sono anche alcuni che presentano altre comorbidità mediche come la paralisi cerebrale, l'epilessia e le sindromi genetiche. Questi bambini sono probabilmente un "sottogruppo" di ASD in quanto possono presentarsi in modo leggermente diverso rispetto a quelli con ASD che sono altrimenti sani (Burns et al., 2023).

Le comorbidità psichiatriche includono il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), l'ansia e la disabilità intellettiva. C'è una notevole co-occorrenza di ADHD con ASD e le due condizioni condividono molte somiglianze neurologiche e comportamentali. Ad esempio, l'iperattività e i deficit sociali si trovano sia nell'ASD che nell'ADHD. Circa il 30-50% delle persone con diagnosi di ASD mostra anche i sintomi dell'ADHD. La 5a edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali tiene conto di questo e ora consente una doppia diagnosi di ADHD e autismo (Barlattani et al., 2023). Condizioni come l'ansia e la depressione spesso si verificano a causa delle sfide che le persone con ASD affrontano nella vita quotidiana, come l'isolamento sociale e la difficoltà di comunicazione. Tuttavia, la co-occorrenza può anche essere basata sulla sovrapposizione di processi biologici disturbati in questi disturbi. Si pensa anche che la schizofrenia sia collegata all'ASD e l'ASD una volta era considerato una forma infantile di schizofrenia. Le due malattie sembrano condividere alcune caratteristiche simili per quanto riguarda il comportamento e la biochimica del cervello e alcuni fattori di rischio. Altre anomalie, tra cui aggressività e comportamenti autolesionistici, possono essere osservate anche nell'individuo.

Le comorbidità mediche dell'ASD includono epilessia, disturbi del sonno e problemi gastrointestinali (GI). L'epilessia e l'ASD si verificano a un tasso relativamente elevato per ragioni che non sono completamente chiare, anche se sono probabilmente dovute a fattori di rischio simili (ad esempio, l'ambiente prenatale) e patologie cerebrali come i difetti sinaptici. È interessante notare che gli individui con ASD con disabilità intellettiva hanno maggiori probabilità di sviluppare l'epilessia rispetto a quelli senza disabilità intellettiva (Capal & Jeste, 2024; Madra et al., 2020).

La disfunzione del sistema immunitario è un'altra comorbidità dell'ASD, con segnalazioni che mostrano aumenti dei livelli di citochine e dell'infiammazione (Siniscalco et al., 2018). Un'associazione tra ASD e alcune malattie autoimmuni è stata a lungo riconosciuta nella

letteratura scientifica. Inoltre, il trasferimento di autoanticorpi materni al cervello fetale in via di sviluppo, influenzando così lo sviluppo neurologico, è stato considerato un possibile fattore che contribuisce alla patogenesi dell'ASD. Inoltre, l'attivazione immunitaria materna sembra essere un fattore di rischio significativo per l'ASD (Tartaglione et al., 2022).

Nel complesso, esiste una notevole variabilità ed eterogeneità nell'ASD per quanto riguarda le sue caratteristiche cliniche e le condizioni concomitanti. Queste comorbidità possono interessare diverse aree del funzionamento e dei sistemi corporei, che vanno da quelle fisiologiche a quelle psichiatriche.

Eziologia

È probabile che l'eziologia dell'ASD sia multifattoriale, con fattori genetici e non genetici che giocano un ruolo. L'ASD può essere sindromico o non sindromico. L'ASD sindromica è spesso associata ad anomalie cromosomiche o alterazioni monogeniche. Tali esempi includono la sindrome di Rett (seppur eliminata dal DSM-5), la sindrome dell'X fragile e la sindrome da duplicazione MECP2 (Sztainberg & Zoghbi, 2016). Contrariamente all'ASD sindromico, l'eziologia dell'ASD non sindromico è ancora relativamente indefinita a causa della sua eterogeneità genetica. È probabile che una collaborazione di mutazioni de novo e fattori ambientali prenatali e postnatali svolga un ruolo (Sauer et al., 2021).

Fattori genetici

L'ASD è considerata una malattia genetica complessa con un'elevata ereditabilità. Gli studi epidemiologici sui gemelli supportano la forte componente genetica dell'ASD. Il tasso di concordanza per i gemelli identici è del 70-90% e per i gemelli fraterni è dello 0-10% (Abrahams & Geschwind, 2008). Nelle famiglie con casi esistenti di ASD, si può osservare un raggruppamento familiare. I fratelli più piccoli dei membri della famiglia con una diagnosi di ASD affrontano un rischio maggiore di ASD, ancora di più per i fratelli maschi più piccoli (Genovese & Butler, 2020; Ozonoff et al., 2011). Nel 20-25% dei bambini o degli adulti con ASD, le cause genetiche possono essere identificate sotto forma di mutazioni de novo, variazioni genetiche comuni e rare e polimorfismi comuni associati all'ASD (Abrahams & Geschwind, 2008; Geschwind, 2011; Miles, 2011). Nel complesso, il database genetico SFARI (Simons Foundation Autism Research Initiative), un database di geni candidati all'autismo, elenca circa 1000 geni associati all'ASD.

I geni inseriti nel database vengono valutati in base alla loro forza di associazione con il rischio di ASD e sono ordinati in quattro diverse categorie: S sindromico, categoria 1, categoria 2 e categoria 3 («About the Gene Scoring Module», s.d.; «Gene Scoring Module», s.d.). I 126 geni attualmente elencati nella categoria S includono mutazioni che rappresentano un rischio sostanziale per l'ASD e caratteristiche aggiuntive al di fuori dei requisiti dei sintomi attuali per una diagnosi di ASD. I geni trovati nella categoria 1 hanno un alto tasso di confidenza per il loro ruolo nell'ASD. La loro implicazione nell'ASD si basa sulla presenza di almeno tre mutazioni de novo secondo la letteratura, sull'inclusione nella lista SPARK (Satterstrom, Kosmicki, Wang, Breen, De Rubeis, et al., 2020) e, per la maggior parte, su una soglia di tasso di falsi positivi inferiore a 0,1. Ad oggi, 207 geni sono inclusi nella categoria 1. I 211 geni classificati nella categoria 2 sono implicitamente candidati forti per un'associazione con l'ASD. Per essere classificato come candidato forte, devono essere riportate in letteratura almeno due mutazioni de novo. Il gene di interesse dovrebbe avere una soglia di significatività dell'intero genoma (una soglia che determina la significatività statistica di un'associazione riportata tra una variante comune e un dato tratto), di $p \leq 5 \times 10^{-8}$, o evidenza di un effetto funzionale della mutazione nello studio di associazione genome-wide (GWAS). La categoria 3 comprende il maggior numero di geni, 506, classificati come candidati suggestivi associati all'ASD. Per questi geni, è stata riportata solo una singola mutazione de novo, o il gene è stato implicato in un GWAS che non è stato replicato fino ad oggi.

Fattori Ambientali

I fattori non genetici che mediano il rischio di ASD potrebbero includere l'età dei genitori, lo stato nutrizionale e metabolico materno, le infezioni durante la gravidanza, lo stress prenatale e l'esposizione a determinate tossine, metalli pesanti o farmaci. L'età dei genitori può contribuire alle mutazioni genetiche. È stato dimostrato che l'aumento dell'età paterna aumenta il rischio di ASD nella prole (Raichle & Gusnard, 2002); tuttavia, alcuni studi hanno respinto questa ipotesi (Kuzawa & Blair, 2019). Lo stato nutrizionale materno durante la gravidanza è una componente fondamentale per il normale sviluppo del cervello. Un eccesso o un deficit di micronutrienti come acido folico, zinco, ferro, vitamina D e omega-3 può portare a un alterato sviluppo neurologico. Studi comparativi hanno riscontrato un rischio più elevato di ASD nei bambini che si sviluppano in condizioni di carenza di acido folico (Kuzawa et al., 2014). Tuttavia, un eccesso di acido folico porta anche a disturbi neurocognitivi. È stato anche dimostrato che la disomeostasi dei metalli influenza lo sviluppo cerebrale ed è collegata all'ASD (Belmonte et al., 2004). In particolare, l'accumulo

di metalli tossici come mercurio e piombo e la mancanza del metallo essenziale zinco durante la gravidanza sono stati collegati all'ASD in studi epidemiologici e sugli animali.

Un altro fattore non genetico che aumenta il rischio di ASD è lo stato infettivo materno (Williams et al., 2006). A seguito dell'associazione tra le infezioni congenite da rosolia e lo sviluppo dell'ASD, il ruolo dell'attivazione immunitaria e delle infezioni è stato costantemente rivisto. Tuttavia, l'attenzione si è spostata sulla risposta immunitaria materna che un'infezione può provocare, compresa l'infiammazione e l'attivazione delle citochine. Gli studi sull'attivazione immunitaria materna sono attualmente condotti su modelli animali come topi e macachi rhesus. Sono state proposte diverse ipotesi in base alle quali le citochine materne possono spostarsi nella placenta portando a infiammazione e produzione eccessiva di citochine nel feto e possono provocare una disregolazione genica. Studi sull'esposizione agli anticorpi materni sui macachi rhesus hanno corroborato un endofenotipo comune di ASD attraverso l'attivazione immunitaria materna, portando ad un aumento della crescita cerebrale e del volume cerebrale totale nella prole (Haigh et al., 2018). Gli studi dimostrano che le anomalie infiammatorie non sono limitate alla gestazione, ma persistono al di fuori dell'utero fino all'età adulta, con diversi studi che riportano una funzione immunitaria adattativa e innata anormale in individui con ASD. Ad esempio, livelli elevati di chemochine e citochine sono stati rilevati nel sistema nervoso centrale e nel sangue periferico (Berridge et al., 2000, 2003; Duchon, 2000). L'attivazione delle cellule astrocitiche e microgliali insieme all'aumento dei livelli di citochine proinfiammatorie nel corso della vita suggerisce un fenotipo neuroinfiammatorio nell'ASD che potrebbe svolgere un ruolo significativo nell'induzione del comportamento dell'ASD (Berridge et al., 2003).

L'uso di medicinali materni durante la gravidanza, in particolare quelli usati per contrastare l'epilessia e la depressione, è stato correlato al rischio di ASD. Gli studi hanno implicato l'uso materno di valproato con diverse alterazioni dello sviluppo neurologico nella prole, tra cui l'ASD, anche se le indicazioni suggeriscono che sia correlato alla dose. L'uso di antidepressivi durante la gravidanza, compresi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, può aumentare il rischio di sviluppo dell'ASD; Tuttavia, sono stati riscontrati anche risultati contrastanti (Liao & Li, 2020).

Mentre la maggior parte dei dati sui fattori paterni si basa su studi epidemiologici, l'attivazione immunitaria materna e la carenza prenatale di zinco sono state modellate negli animali e identificate come fattori potenzialmente causali, e i meccanismi sottostanti sono

stati studiati (Wen et al., 2016). Inoltre, vari fattori ambientali aumentano il rischio di comorbidità, ad esempio disturbi gastrointestinali, epilessia e obesità (Kuzawa & Blair, 2019).

Studi di patologia

Per molti anni, lo sviluppo e la funzione del cervello sono stati al centro della ricerca sull'ASD. Studi sperimentali e post mortem hanno identificato patologie del sistema nervoso centrale (SNC) a livello morfologico grossolano e a livello cellulare, ad esempio, nei neuroni e nelle cellule gliali. Da questi studi, si può concludere che le neuropatologie sono evidenti nell'ASD. Tuttavia, le ricerche degli ultimi anni sulle risposte immunitarie e sull'asse intestino-cervello (Wen et al., 2016) hanno rivelato che le patologie dell'ASD esistono anche al di fuori del SNC.

Neuropatologia

Diversi studi hanno riportato anomalie come l'aumento della circonferenza cranica e del volume intracranico nei bambini di età compresa tra 1 e 4 anni, a cui è stato successivamente diagnosticato l'ASD (Schmunk et al., 2017). Una meta-analisi di studi volumetrici che indagano la struttura cerebrale di giovani individui con ASD ha riscontrato alterazioni nella faccia laterale del lobo occipitale, nella circonvoluzione precentrale, nel lobo temporale mediale, nei gangli della base e prossimalmente all'opercolo parietale destro (Nguyen et al., 2018); tuttavia, negli individui anziani con ASD, le anomalie anatomiche precedentemente riportate come volumi intracranici più grandi, volumi cerebellari più piccoli, volumi più grandi dell'amigdala o volumi alterati del corpo calloso e dell'ippocampo non sono state confermate utilizzando campioni di grandi dimensioni ottenuti dal database ABIDE (Autism Brain Imaging Data Exchange) (Schmunk et al., 2017). Pertanto, è stato proposto che la crescita eccessiva precoce del cervello nell'ASD sia seguita da una fase di arresto della crescita durante lo sviluppo o addirittura dalla degenerazione (Hollenbeck, 2005). Inoltre, le anomalie anatomiche macroscopiche riportate non possono essere direttamente collegate ai fenotipi clinici degli individui con ASD.

È stato riportato che la connettività cerebrale è diversa negli individui con ASD. È stata riscontrata una minore connettività tra le regioni cerebrali distali e una maggiore connettività all'interno delle regioni cerebrali prossimali. Tuttavia, ci sono dati contrastanti e diversi studi non hanno potuto confermare questo risultato (Zoghbi & Bear, 2012).

Anomalie sono state riportate anche nella citoarchitettura del cervello di individui con ASD. Ad esempio, un numero ridotto di cellule cerebellari di Purkinje è stato trovato nei cervelli con ASD (Guang et al., 2018). Tuttavia, la neuropatologia più chiara dell'ASD è la disfunzione sinaptica. Molti dei 207 geni SFARI associati ad alto rischio (sindromico e di categoria 1) per l'ASD codificano per proteine che svolgono un ruolo cruciale nella funzione sinaptica nel cervello. I candidati ad alto rischio ampiamente riconosciuti e pubblicati per la suscettibilità all'ASD includono i membri della famiglia SHANK (SH3 e domini di ripetizione multipla dell'ankirina) di proteine di impalcatura postsinaptica (ad esempio, SHANK2/3) (Gao & Penzes, s.d.; Guang et al., 2018; Marotta et al., 2020), la famiglia delle neurexine per l'adesione cellulare (ad esempio, NRXN1) (J. Chen et al., 2014; Stern, 2011; Yeung et al., 2017) e le neuroligine (ad esempio, NLGN2, NLGN4X) (Adviento et al., 2014; Chauhan & Chauhan, 2006; Kumar et al., 2019; Pangrazzi et al., 2020). Sulla base di modelli in vitro e in vivo con manipolazioni genetiche, è stato scoperto che numerosi geni associati all'ASD sono coinvolti in percorsi responsabili della sintesi e degradazione delle proteine, del rimodellamento della cromatina e della funzione sinaptica, convergendo infine nel loro ruolo nell'omeostasi sinaptica e nella plasticità sinaptica (Fatemi, Halt, et al., 2001; C. Wang & Youle, 2009; Wei et al., 2014). Pertanto, anche l'ASD è classificato come sinaptopatia (Fatemi, Stryer, et al., 2001). Alle sinapsi, due vie di segnalazione sembrano essere fondamentali per la patologia ASD. La via mTOR/PI3K che è particolarmente associata all'ASD sindromica e la via NRXN-NLGN-SHANK (Araghi-Niknam & Fatemi, 2003; Fatemi & Halt, 2001). Insieme, queste vie sono regolatrici chiave della sinaptogenesi. Tuttavia, la loro presenza è ampiamente limitata alle sinapsi eccitatorie, che alla fine possono portare a uno squilibrio tra trasmissione eccitatoria e inibitoria. È stato ipotizzato che molti fattori di rischio genetici e non genetici per l'ASD convergano meccanicamente a livello sinaptico (Sheikh, Malik, et al., 2010).

Patologia extracerebrale

Oltre al cervello, negli ultimi anni, i ricercatori hanno iniziato a studiare il ruolo di altri sistemi di organi alterati nell'ASD. Un sistema che è stato pesantemente implicato nell'ASD è il sistema gastrointestinale, con molti individui con ASD che riportano disfunzioni gastrointestinali. I rapporti sulla prevalenza di disturbi gastrointestinali all'interno della popolazione autistica variano tra gli studi, con stime che variano tra il 20 e l'86% (Sheikh, Li, et al., 2010). Oltre al fatto che la disfunzione gastrointestinale è più diffusa negli individui con ASD rispetto agli individui non autistici, la gravità delle anomalie gastrointestinali

sembra essere correlata con la gravità dell'ASD (Malik et al., 2011), indicando un potenziale ruolo del sistema gastrointestinale come modificatore del comportamento dell'ASD e un fattore nell'eziologia dell'ASD (Courchesne, 2004). I sintomi gastrointestinali come dolore addominale, gonfiore, diarrea, costipazione o reflusso gastroesofageo sono i problemi gastrointestinali più comunemente riportati (Esteller, 2011; J. Tang et al., 2017).

Inoltre, è stato riportato un aumento della permeabilità intestinale in individui con ASD e modelli animali di ASD (DiMauro & Schon, 2003; Rath et al., 2021; Zhang et al., 2019), dando origine all'ipotesi che l'"intestino permeabile" contribuisca all'infiammazione cronica nell'ASD. È interessante notare che la disfunzione di barriera è anche una caratteristica comune nei disturbi infiammatori dell'intestino come il morbo di Crohn, la malattia infiammatoria intestinale e la celiachia, implicando ulteriormente il ruolo dei disturbi gastrointestinali e della funzione immunitaria. In alcune forme genetiche di autismo, le mutazioni nei geni che influenzano il SNC influenzano direttamente il sistema nervoso enterico dell'intestino, causando dismotilità intestinale (Cavalcante et al., 2020; Dong et al., 2017).

È stato riconosciuto che l'asse intestino-microbioma-cervello modifica il comportamento e svolge un ruolo nello sviluppo neurologico (Gusic & Prokisch, 2020). La disbiosi del microbioma intestinale in individui con ASD e modelli animali è stata descritta in molti studi. L'indagine sul microbioma nei soggetti con ASD rispetto agli individui non autistici ha scoperto differenze nella diversità microbica nei campioni di feci (Hosseinzadeh et al., 2021; Hyde et al., 2019; S. H. Lee et al., 2019; Rahman et al., 2020; Song et al., 2019). Oltre all'anomala diversità batterica, gli individui con ASD presentano una composizione microbica anormale che potrebbe esacerbare la patologia gastrointestinale e i processi infiammatori (Omar et al., 2019). Nonostante i rapporti contrastanti a causa delle differenze nella metodologia generale, nella dimensione del campione, nell'esclusione o nell'inclusione di partecipanti con disfunzione gastrointestinale nota nello studio e probabilmente differenze nelle diete dovute ai diversi paesi di origine, diversi studi riportano cambiamenti nel microbiota di Bacteroides e Firmicutes a livello di phylum (Basu et al., 2009; Erden et al., 2021; Hyde et al., 2019; Lin et al., 2020; Oh et al., 2017; Randolph-Gips & Srinivasan, 2012; J. Zhou et al., 2019). Inoltre, a livello di phylum, gli Actinobatteri negli individui con autismo sono diversi rispetto ai soggetti di controllo (Randolph-Gips & Srinivasan, 2012; Song et al., 2019; J. Zhou et al., 2019). Cambiamenti nel microbiota intestinale e anormale funzione della barriera epiteliale intestinale ("leaky gut") provocano direttamente o indirettamente

processi infiammatori che influenzano la funzione cerebrale, contribuendo così alla neuropatologia dell'ASD (Zilocchi et al., 2020).

Studi funzionali

Connettività cerebrale

La fMRI in stato di riposo (rs-fMRI) è emersa come un potente strumento per valutare l'organizzazione intrinseca del cervello umano quando non viene svolto alcun compito (Duan & Chen, 2022). Negli ultimi decenni, gli studi rs-fMRI sull'ASD hanno riportato un'interruzione della connettività cerebrale in diversi sistemi cerebrali in individui con ASD. Tuttavia, esiste un dibattito in corso all'interno della letteratura su come la connettività intrinseca sia alterata nel cervello autistico, con segnalazioni di sottoconnettività, iperconnettività o una miscela di entrambe, e la causa di questi risultati contraddittori non è ancora chiara. Secondo la letteratura, la maggior parte degli studi passati valutava la connettività funzionale intrinseca basata sul presupposto che i modelli di connettività dello stato di riposo rimangano costanti nel tempo. Tuttavia, i modelli teorici e le osservazioni empiriche suggeriscono che i modelli di connettività funzionale cambiano dinamicamente in relazione all'attività ritmica in corso del cervello umano. Questa variazione nella connettività cerebrale può essere rivelata in diversi stati cerebrali utilizzando tecniche di connettività funzionale dinamica. Delineare le correlazioni dinamiche tra le regioni del cervello è di grande importanza per comprendere le basi dell'organizzazione funzionale intrinseca e dell'elaborazione e catturare le proprietà sfumate variabili nel tempo delle connessioni funzionali nel cervello, riconciliando così le incongruenze nella sotto- o sovraconnettività nell'ASD. L'accumulo di prove di neuroimaging suggerisce che la connettività funzionale anormale della *default mode network* (DMN) contribuisce ai deficit di comunicazione sociale dell'ASD. La comprensione delle dinamiche temporali può fornire nuove intuizioni sulla disfunzione del DMN e sulla sua associazione con i deficit sociali nell'ASD. Utilizzando una correlazione temporale scorrevole, si è scoperto che i bambini piccoli con ASD mostravano una ridotta variazione della connettività funzionale dinamica (meno flessibile) tra la corteccia cingolata posteriore (PCC) e il giro precentrale destro, e che la diminuzione della variazione era correlata negativamente con la motivazione sociale e la relazione sociale dell'ASD (He et al., 2018). La PCC è un nodo critico del DMN e svolge un ruolo importante nella regolazione dell'attenzione tra pensieri focalizzati internamente ed esternamente e nella formulazione di risposte a un ambiente in rapido cambiamento, nonché nella pianificazione di azioni future (Leech et al., 2011; Leech & Sharp, 2014; Pearson et al.,

2011). In particolare, la capacità di pianificare azioni future implica la previsione di eventi futuri e la pianificazione di movimenti e sequenze di movimento (Leech & Sharp, 2014). Studi precedenti hanno riportato che i bambini con ASD dividono gli atti motori sequenziati in movimenti non correlati, risultando così in una scarsa capacità di pianificare azioni future (Von Hofsten & Rosander, 2012). La capacità di pianificare azioni future influenza l'esecuzione di ogni atto motorio concatenato, e vari studi hanno riportato che lo sviluppo alterato delle abilità sociali e comunicative è correlato a una funzione motoria anormale nei bambini con ASD (Mostofsky et al., 2000). Ciò è stato verificato anche dalla significativa correlazione tra le sottoscale relative alla funzione motoria e alla funzione sociale. Pertanto, un'anomala connettività funzionale dinamica tra PCC e il giro precentrale potrebbe suggerire l'interazione interrotta tra l'elaborazione cognitiva di alto livello e la funzione motoria nei bambini piccoli con ASD. Menon ha proposto un modello di psicopatologia a tripla rete che postula che l'organizzazione funzionale anomala della DMN, della rete di salienza (*salience network*, SN) e della rete frontoparietale (*frontoparietal network*, FPN) e le loro interazioni dinamiche sono alla base di un'ampia gamma di psicopatologie, incluso l'autismo (Menon, 2011). Come fulcro critico della rete di salienza, l'insula anteriore svolge un ruolo importante in diverse funzioni, tra cui la coscienza, l'interocezione, l'emozione e l'esperienza interpersonale (A. D. Craig, 2002; Zaki et al., 2012). In particolare, è stato proposto che l'insula anteriore destra (rAI) agisca come un "hub causale di deflusso" nell'avviare la commutazione tra reti focalizzate internamente (ad es. DMN) ed esternamente (ad es. FPN) durante compiti cognitivamente impegnativi e lo stato di riposo (Sridharan et al., 2008). Esaminando la connettività dinamica dell'insula anteriore destra, si è scoperto che la connettività significativamente compromessa è stata osservata nell'ASD tra l'insula anteriore destra e il DMN durante gli stati cerebrali rilevanti per l'elaborazione socio-cognitiva (X. Guo et al., 2018). Da un punto di vista dinamico, questi risultati hanno dimostrato un'interazione aberrante tra rAI e DMN in diversi stati del cervello autistico e hanno fornito nuove intuizioni sui meccanismi neurali sottostanti ai deficit sociali negli individui con ASD. Precedenti studi basati sull'analisi statica della connettività funzionale hanno dimostrato le anomalie delle vie intra- e interemisferiche nell'ASD (Hahamy et al., 2015; J. M. Lee et al., 2016). Sfruttando la densità di connettività funzionale (FCD) e la sliding-windows analysis, è stato dimostrato che sia le connessioni intra che interemisferiche mostravano una variabilità dinamica aberrante della FCD (dFCD) nelle regioni sociali del cervello, tra cui la corteccia cingolata anteriore (ACC)/corteccia prefrontale mediale (mPFC) e giro fusiforme (FG)/giro temporale interno nei bambini autistici rispetto ai bambini a sviluppo tipico (TD) e l'aberrante variabilità temporale della dFCD controlaterale ha predetto la gravità dei

disturbi della comunicazione sociale nei bambini autistici (X. Guo et al., 2020). Questi risultati indicano un'integrazione dinamica temporale anormale intra e interemisferica nelle regioni cerebrali all'interno della rete cerebrale sociale dell'ASD, che potrebbe contribuire alla compromissione dell'elaborazione sociale nell'ASD. La varianza delle connessioni funzionali dinamiche è stata definita come le rispettive deviazioni standard della forza della connettività funzionale dinamica nel tempo e potrebbe riflettere la flessibilità/stabilità delle reti cerebrali. Studiando le dinamiche della rete di connettività funzionale dell'intero cervello, è stato dimostrato una maggiore varianza delle connessioni funzionali dinamiche a lungo raggio diffuse nell'ASD, rispetto alla TD, e le connessioni ipervarianti dell'ASD erano nuovamente associate alle regioni sociali del cervello, tra cui la mPFC, il polo temporale e l'ACC, suggerendo la trasmissione instabile tra quelle regioni cerebrali (H. Chen et al., 2017). La teoria dell'eccitazione/inibizione squilibrata dell'ASD ha suggerito che l'eccesso di eccitazione e la perdita di inibizione potrebbero comportare un aumento del "rumore" delle regioni cerebrali e un'attività cerebrale imprecisa nell'ASD (Nelson & Valakh, 2015), che potrebbero essere associati a una trasmissione disturbata di informazioni tra le regioni sociali del cervello e quindi a conseguenti deficit sociali dell'ASD.

Neurosviluppo nell'ASD

L'ASD subisce una traiettoria atipica di maturazione cerebrale che probabilmente influenza i sintomi autistici per tutta la durata della vita (Ecker et al., 2015). Studi precedenti di neuroimaging longitudinali e trasversali hanno riportato anomalie legate all'età nell'ASD, suggerendo una crescita eccessiva dell'anatomia cerebrale nella prima infanzia, ma un declino accelerato durante l'adolescenza e la prima età adulta (Courchesne et al., 2011). Studi di imaging funzionale hanno anche riportato anomalie legate all'età nella connettività funzionale dell'ASD, tra cui la traiettoria di sviluppo atipica del DMN (Wiggins et al., 2011), così come la rete del "cervello sociale" (Alaerts et al., 2015), ed è stato proposto un modello di sviluppo dell'iperconnettività nei bambini e dell'ipoconnettività negli adolescenti e negli adulti (Uddin et al., 2013). Tutti questi risultati hanno suggerito traiettorie di sviluppo strutturali e funzionali atipiche per tutta la durata della vita nell'ASD e hanno evidenziato l'importanza di indagare l'eziologia neurale dell'ASD da una prospettiva di sviluppo. Utilizzando un ampio set di dati fMRI multisito in stato di riposo dal repository open-assess Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE, http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/abide/), è stata descritta la traiettoria di sviluppo atipica dell'attività cerebrale spontanea locale nell'ASD, riportata una significativa interazione diagnosi per età nell'ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza (ALFF) della

mPFC e valutata una notevole variazione quadratica di ALFF con l'aumentare dell'età nella mPFC nei TD ma assente nell'ASD (X. Guo et al., 2017). Studi precedenti hanno indicato che gli individui con ASD avevano una sottoconnettività a lungo raggio e una sovraconnettività locale (Courchesne & Pierce, 2005; Keown et al., 2013), ma non tutte le prove supportano questa ipotesi. È stato ipotizzato che i fattori dello sviluppo neurologico dovrebbero essere presi in considerazione quando si valuta l'anomalia della connettività dipendente dalla distanza nell'ASD. Utilizzando un'analisi a tre vie della covarianza sulla connettività funzionale dello stato di riposo, è stato suggerito un ruolo della lunghezza della connessione nei cambiamenti evolutivi della connettività funzionale nell'ASD (Long et al., 2016). La stima dell'età ottenuta dalla connettomica cerebrale potrebbe riflettere il livello di maturazione cerebrale insieme allo sviluppo neurale. Utilizzando la regressione del vettore di supporto, è stimabile l'età del connettoma cerebrale (BCA) dalla connettomica struttura-funzione costruita dal tracciamento delle fibre della sostanza bianca e dalla connettività funzionale in stato di riposo. Il BCA corrispondeva bene con l'età cronologica (ChA) nei bambini e negli adolescenti TD, ma non nell'ASD. In particolare, i risultati hanno delineato una traiettoria di sviluppo anormale dell'ASD con maturazione cerebrale accelerata in gioventù, seguita da un ritardo dello sviluppo cerebrale a partire dalla preadolescenza (He et al., 2020). Il team ABIDE ha investito enormi sforzi e si è dedicato all'aggregazione e alla condivisione di una massa di set di dati di neuroimaging precedentemente raccolti da individui con ASD e TD abbinati, promuovendo notevolmente l'indagine sull'imaging cerebrale dell'ASD e facendo progredire la conoscenza della neurobiologia dell'ASD. Tuttavia, l'ASD è una condizione dello sviluppo neurologico ad esordio precoce e una potenziale limitazione dell'utilizzo del set di dati ABIDE per lo studio dello sviluppo neurologico in fase iniziale è la fascia di età del campione ABIDE, che era compresa tra 5,8 e 64 anni (Di Martino et al., 2014). La prima infanzia è ampiamente riconosciuta come un periodo importante per lo sviluppo del cervello, a causa dell'intensa formazione e messa a punto dei circuiti neurali (Courchesne et al., 2007). Descrivere lo sviluppo neuroanatomico dell'ASD nella prima infanzia può aiutare a comprendere la progressione del disturbo in altre fasi della vita e facilitare la diagnosi precoce e l'intervento. Utilizzando la metodologia volumetrica e l'analisi causale della covarianza strutturale con risonanza magnetica strutturale ad alta risoluzione, si è rivelato un significativo effetto di interazione diagnosi-età nel volume della materia grigia dell'area fusiforme del volto (FFA) e lo sviluppo della materia grigia dell'FFA nell'autismo ha mostrato influenze alterate su quello delle regioni della rete cerebrale sociale. Questi risultati hanno indicato lo sviluppo neurologico atipico dell'FFA nel cervello autistico durante la prima infanzia e hanno evidenziato effetti anormali

sullo sviluppo di questa regione sui circuiti cerebrali sociali (X. Guo et al., 2021). Sebbene la neuroanatomia sottocorticale atipica sia stata ampiamente documentata in individui con ASD, lo sviluppo neurologico coordinato atipico di queste regioni è scarsamente noto, specialmente nel cervello autistico durante la prima infanzia. La prospettiva del neurosviluppo coordinato suggerisce che l'attivazione sincrona può indurre sinaptogenesi tra neuroni, costruendo così un'associazione funzionale dipendente dall'uso tra regioni cerebrali remote. Le regioni cerebrali che crescono insieme sono altamente correlate in morfometria, suggerendo un accoppiamento maturativo o una covarianza strutturale tra di loro (Alexander-Bloch et al., 2013). Rispetto ai bambini TD, i bambini con ASD mostravano una ridotta covariazione strutturale tra le regioni sottocorticali di diversi emisferi e una maggiore covariazione strutturale tra regioni adiacenti. Questi risultati hanno suggerito una diminuzione della covariazione strutturale tra le regioni a lunga distanza e un'eccessiva covariazione locale nelle strutture sottocorticali nei bambini con ASD, evidenziando una coordinazione dello sviluppo aberrante o una maturazione sincronizzata tra le regioni sottocorticali che svolgono ruoli cruciali nella cognizione sociale e nel comportamento nell'ASD (Duan et al., 2020). L'intensità di maturazione sincrona è stata valutata anche da reti cerebrali morfologiche basate su base individuale costruite da dati MRI strutturali, che caratterizzano le somiglianze interregionali in diversi aspetti morfologici della materia grigia. La rete morfologica del cervello nello sviluppo autistico è inefficiente nel segregare e distribuire le informazioni (valori più bassi di piccolezza nei bambini con ASD, rispetto ai bambini TD abbinati). I risultati evidenziano anche il ruolo cruciale dei pattern anomali di connettività morfologica dei circuiti cortico-striato-talamo-corticale nei deficit socio-cognitivi dell'ASD (He et al., 2021).

Il cervello sociale dell'ASD

Negli ultimi decenni, sono state avanzate diverse teorie per spiegare le pervasive menomazioni sociali dell'ASD. Tra i vari tentativi, le teorie della cognizione sociale sono diventate le più importanti. La cognizione sociale e il comportamento sociale sono serviti da una rete di regioni cerebrali tra cui l'amigdala, la corteccia orbitofrontale, il solco temporale superiore e il giro, la mPFC, l'ACC, la giunzione temporo-parietale, l'insula anteriore, l'ippocampo, i lobi temporali anteriori e il giro fusiforme. Sulla base del loro coinvolgimento nel riconoscimento facciale, nell'attribuzione dello stato mentale, nella consapevolezza emotiva, nell'autoriflessione, nell'empatia e nell'interazione sociale e nel giudizio sociale, queste regioni cerebrali sono state chiamate "cervello sociale" (Blakemore, 2008; Gotts et al., 2012; D. P. Kennedy & Adolphs, 2012). Tra le regioni sociali del cervello, l'amigdala è

quella che riceve più attenzione. L'amigdala è stata identificata come una componente centrale nei circuiti neurali alla base del comportamento sociale e della cognizione sociale, specialmente nell'elaborazione emotiva sociale (Phelps & LeDoux, 2005), e svolge un ruolo importante nel dirigere l'attenzione interna verso stimoli biologicamente rilevanti, come le informazioni sociali fornite dagli occhi, dai volti o dal movimento biologico (Chevallier et al., 2012), e attribuisce un valore emotivo ai volti, permettendoci di riconoscere espressioni come paura e affidabilità (C. D. Frith, 2007). La teoria dell'amigdala nell'autismo, secondo cui l'amigdala è una delle potenziali regioni neurali chiave nella fisiopatologia dell'autismo, e che le anomalie della struttura e della funzione nell'amigdala potrebbero causare deficit sociali nel corso dello sviluppo dell'ASD (Baron-Cohen et al., 2000; Dziobek et al., 2006). Negli studi usando ABIDE, rispetto ai controlli a sviluppo tipico, gli adolescenti con ASD hanno mostrato una costante diminuzione della connettività funzionale tra l'amigdala e le regioni sottocorticali in entrambi i set di dati, tra cui il talamo bilaterale e il putamen destro. Questi risultati supportano la teoria dell'amigdala nell'autismo dimostrando una ridotta connettività funzionale dell'amigdala e la sua associazione con i deficit sociali nell'ASD (X. Guo et al., 2016). Oltre all'amigdala, sempre più studi di neuroimaging hanno riportato che i deficit di comportamento sociale nei bambini con ASD sono comunemente attribuiti alla disfunzione delle regioni cerebrali sociali ampiamente distribuite. Comprendere l'interazione dinamica all'interno della rete cerebrale sociale e la sua associazione con i deficit sociali è di grande importanza per comprendere il comportamento sociale anormale dell'ASD. Per valutare l'interazione dinamica tra le regioni del cervello sociale, abbiamo impiegato l'analisi di causalità multivariata di Granger per esplorare la connettività efficace intrinseca all'interno del "cervello sociale" dell'ASD, e abbiamo trovato una connettività efficace significativamente attenuata dalla mPFC all'amigdala bilaterale nei bambini con ASD rispetto alla TDC. La mPFC è un nodo chiave della rete di mentalizzazione, ed è sostanzialmente coinvolta in compiti sociali complessi, come dedurre le intenzioni degli altri (teoria della mente) (Spunt et al., 2011), e fornisce input contestuali ed esperienziali all'amigdala per regolare le risposte emotive innescate dall'amigdala, che viene successivamente utilizzata per interpretare gli stimoli sociali e preparare risposte comportamentali ed emotive (Adolphs, 2003). Il percorso attenuato della mPFC-amigdala nel cervello sociale potrebbe essere correlato a una modulazione alterata della corteccia prefrontale all'amigdala nella regolazione delle risposte emotive sociali, con conseguente deficit sociale centrale negli individui con ASD. Sulla base dei risultati coerenti della disfunzione della rete cerebrale sociale nell'ASD, si ipotizza che la rete cerebrale sociale può fungere da biomarcatore e bersaglio per l'intervento negli individui con ASD. Nell'ultimo

decennio, le tecniche emergenti di stimolazione cerebrale non invasiva sono state verificate come nuove opzioni terapeutiche per modificare la neuroplasticità patologica e fornire il potenziale per integrare la terapia comportamentale per i disturbi psichiatrici, incluso l'ASD (Oberman et al., 2016). Diverse regioni del cervello sono state comunemente prese di mira per migliorare diversi domini di sintomi, tra cui la corteccia prefrontale laterale dorsale (DLPFC) per migliorare l'irritabilità, i comportamenti ripetitivi e il funzionamento esecutivo, le regioni motorie primarie e supplementari per migliorare il comportamento sensoriale e motorio, la corteccia prefrontale mediale per migliorare la mentalizzazione. Tuttavia, l'obiettivo di stimolazione ideale era spesso ambiguo in quegli interventi e ha dimostrato solo effetti moderati nel ridurre i sintomi motori, sensoriali ed esecutivi e un miglioramento molto limitato sui sintomi principali della comunicazione sociale e dell'ASD. Sulla base dei risultati precedenti, si ipotizza che le regioni chiave nei circuiti cerebrali sociali, tra cui l'amigdala, il precuneo e la corteccia frontale-insulare, possano essere prese di mira nella terapia di stimolazione neurale per migliorare i deficit sociali e di comunicazione nell'ASD. I bersagli personalizzati possono essere identificati e le regioni cerebrali profonde possono essere prese di mira stimolando i siti sulla corteccia che dimostrano una forte connettività funzionale con le regioni profonde, sulla base dell'idea che la stimolazione magnetica può essere erogata attraverso reti di stato di riposo (Fox et al., 2014). Tuttavia, sono auspicabili studi futuri sulla pratica clinica per verificare l'inferenza prendendo di mira la rete cerebrale sociale e i domini dei sintomi dell'ASD.

L'assessment neuropsicologico

La complessità della presentazione che risulta da un ampio spettro di funzionamento e da varie presentazioni comportamentali ed emotive, può rendere il processo di valutazione neuropsicologica per gli individui con ASD impegnativo e a volte trascurato (Braconnier & Siper, 2021). Clinicamente, molte valutazioni incentrate sull'ASD includono misure come l'Autism Diagnostic Observation Schedule, 2nd Edition (ADOS-2) e l'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) (Lord et al., 1994), insieme a una misura del QI e del comportamento adattivo come protocollo di valutazione standard. Tuttavia, a un minor numero di individui nello spettro autistico vengono somministrate valutazioni neuropsicologiche più tradizionali, lasciando domini come la memoria, l'attenzione e altre funzioni esecutive meno frequentemente descritti. Al fine di colmare questa lacuna di valutazione, è fondamentale che medici e psicologi comprendano l'utilità e l'applicazione appropriata di varie valutazioni neuropsicologiche per l'uso in individui con ASD a vari

livelli di abilità e acquisiscano competenza nella corretta interpretazione sulla base della ricerca che utilizza valutazioni neuropsicologiche in questa popolazione.

Funzionamento intellettuale ed adattivo

La compromissione del funzionamento cognitivo è ampiamente riconosciuta come una caratteristica comune dell'ASD, nonché un predittore di esiti a lungo termine. È stato dimostrato che la prevalenza dell'ID in comorbidità varia a seconda delle variabili demografiche (ad esempio, posizione, razza/etnia) e della metodologia utilizzata per valutare il QI (Maenner et al., 2020), sottolineando la necessità per i medici di comprendere i test più adatti a valutare il QI in individui autistici a vari livelli di abilità. Le Wechsler Intelligence Scales sono tra le misure più frequentemente utilizzate per valutare l'intelligenza (Zwick, 2017). A seconda dell'età dell'individuo, i sottotest di Wechsler esaminano la comprensione verbale, il ragionamento visuo-spaziale, il ragionamento fluido, la memoria di lavoro e la velocità di elaborazione. Una recente revisione sistematica che ha esaminato più versioni della Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) nei giovani con ASD ha identificato modelli comuni di funzionamento cognitivo, tra cui il profilo delle "isole di abilità" (cioè bassi punteggi di comprensione verbale e alti punteggi visuo-spaziali e di memoria di lavoro (Lockyer & Rutter, 1970)) in quelli con punteggi Full-Scale IQ (FSIQ) ≤ 85 e il profilo "discendente a destra" (cioè, alti punteggi di comprensione verbale e visuo-spaziale e bassi punteggi di velocità di elaborazione) in quelli con punteggi FSIQ ≥ 86 (Takayanagi et al., 2022). Allo stesso modo, è stato dimostrato che gli adulti con ASD dimostrano deficit nella velocità di elaborazione e nei sottotest di ragionamento verbale del WAIS-IV, nonché abilità incoerenti nei compiti di ragionamento percettivo (Holdnack et al., 2011). Oltre alle scale di Wechsler, altre misure di intelligenza frequentemente utilizzate per gli individui con ASD includono le Stanford-Binet Intelligence Scales, Fifth Edition (SB-5) e le Differential Ability Scales-II (DAS-II). L'SB-5 ha dimostrato una forte validità convergente con gli indici corrispondenti del WISC-IV nei giovani con ASD, sebbene i punteggi FSIQ siano risultati più alti e i punteggi sui sottotest verbali siano risultati inferiori sull'SB-5 rispetto al WISC-IV (Baum et al., 2015). Mentre il DAS-II è spesso usato per caratterizzare l'intelligenza nei bambini con ASD, un recente lavoro di Clements et al. suggerisce che i punteggi compositi del ragionamento verbale e non verbale sono più validi del punteggio composito dell'abilità spaziale, che sottostima l'abilità in questa popolazione (Clements et al., 2020). Le valutazioni sopra menzionate non sono appropriate per i bambini di età inferiore ai 2 anni e molti dei test richiedono risposte verbali, rendendo le misure sopra descritte inadatte a individui con poche o nessuna parola. Soorya et al. forniscono un quadro per la valutazione

neuropsicologica di individui con disabilità intellettive profonde e multiple, che sottolinea la necessità di (1) una batteria di test multi-informatore e multi-valutazione, (2) la valutazione dei sintomi di comorbidità prima di sviluppare una batteria di test appropriata, (3) l'uso di approcci non standardizzati per valutare il funzionamento intellettivo e (4) la comprensione che gli individui con disabilità intellettive profonde e multiple non sono "non verificabili" a causa della mancanza di misure standardizzate per questa popolazione (Soorya et al., 2018). Le valutazioni dello sviluppo, come le Mullen Scales of Early Learning (MSEL), le Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd Edition (Bayley-III) e il Psychoeducational Profile, 3rd Edition (PEP-3), possono essere più appropriate per i bambini più piccoli con ASD e gli individui con abilità linguistiche inferiori per i quali non è possibile ottenere punteggi validi utilizzando le valutazioni cognitive tradizionali. Sono state raccomandate anche valutazioni non verbali, come la Leiter International Performance Scales-3 (Leiter-3) (DiStefano et al., 2020); tuttavia, molte attività sul Leiter-3 richiedono abilità di abbinamento e puntamento. Poiché è stato dimostrato che i punteggi delle valutazioni cognitive rispetto a quelle dello sviluppo variano in modo significativo in funzione delle capacità cognitive (Farmer et al., 2016), non è consigliabile scambiare o confrontare i punteggi dei QI risultanti. L'utilizzo dei quozienti di sviluppo (DQ; il rapporto tra l'età mentale e l'età cronologica) al posto del QI consente il confronto tra diverse valutazioni e tiene conto dell'incapacità degli individui con deficit cognitivi e dello sviluppo di ottenere punteggi standard utilizzando le norme disponibili (Farmer et al., 2018). Il funzionamento adattivo è definito come la capacità di essere autosufficienti nell'esecuzione di abilità della vita reale, come comunicare e interagire efficacemente con gli altri, gestire la propria salute e igiene e completare le attività domestiche e le faccende domestiche, dato il loro livello cognitivo (Kanne et al., 2011; Klin et al., 2007). Mentre le valutazioni neuropsicologiche tradizionali non somministrano abitualmente misure di comportamento adattivo, un basso funzionamento adattivo è un criterio diagnostico di Disabilità Intellettiva (*Intellectual Disability, ID*) ed è un deficit comune negli individui con ASD (Kanne et al., 2011), compresi quelli senza ID (Klin et al., 2007). La misurazione del funzionamento adattivo è quindi una componente importante del processo di valutazione per gli individui nello spettro autistico di tutti i livelli di abilità. La Vineland Adaptive Behavior Scales, Third Edition (Vineland-3), è uno strumento leader per valutare il comportamento adattivo nella diagnosi di disabilità intellettive e dello sviluppo. Poiché questa misura si basa sulla segnalazione dell'informatore anziché sull'autovalutazione, è appropriata per la valutazione di coloro che hanno capacità linguistiche e cognitive inferiori. È importante sottolineare che la versione più recente della Vineland-3 produce generalmente punteggi più bassi rispetto

alla versione precedente della misura, la Vineland-II (ad oggi utilizzata in Italia) (Farmer et al., 2020), limitando l'interpretabilità dei cambiamenti nei punteggi tra le diverse edizioni. L'Adaptive Behavior Assessment System, 3rd Edition (ABAS-3), è un questionario comunemente utilizzato anche per valutare il comportamento adattivo negli individui con ASD. Questa misura è disponibile nelle versioni per genitori/tutori e per l'insegnante, nonché come opzione di autovalutazione per gli adulti. Recentemente è stato riscontrato che l'ABAS-3 produce punteggi complessivi più elevati rispetto al Vineland-3 nei giovani con ASD senza ID (Tamm et al., 2022).

Funzioni esecutive

Le funzioni esecutive sono processi mentali che dirigono i pensieri, le azioni e le emozioni di un individuo, in particolare durante la risoluzione attiva dei problemi. Queste funzioni includono, ma non sono limitate a, abilità come discernere obiettivi appropriati per un particolare compito, pianificare e organizzare un approccio alla risoluzione dei problemi, inibire le distrazioni, iniziare un compito, utilizzare il ragionamento astratto e dimostrare flessibilità nel provare un nuovo approccio (Lai et al., 2017). Mentre la caratterizzazione della funzione esecutiva nell'ASD è importante per determinare interventi e accomodamenti appropriati, la letteratura sui punti di forza e di debolezza della funzione esecutiva in questa popolazione rimane mista. Una recente meta-analisi di Demetriou et al. ha esaminato le capacità della funzione esecutiva in vari domini, nonché l'utilità clinica delle misure utilizzate per valutare la funzione esecutiva negli individui autistici (Demetriou et al., 2018). In 235 studi comprendenti più di 14.000 partecipanti, è stato riscontrato un effetto complessivo moderato per la riduzione della funzione esecutiva per gli individui con ASD in tutti i domini chiave (formazione del concetto/spostamento del set, flessibilità mentale/cambio di set, fluidità, pianificazione, inibizione della risposta e memoria di lavoro) ed età, suggerendo deficit della funzione esecutiva ampi e stabili (Demetriou et al., 2018). Varie batterie di valutazione standardizzate sono state utilizzate per valutare i profili delle funzioni esecutive in individui nello spettro autistico, tra cui il Delis-Kaplan Executive Functioning System (D-KEFS) e il NEPSY-II. Il D-KEFS è una valutazione completa che comprende compiti relativi alla flessibilità concettuale, al monitoraggio e all'inibizione (Latzman & Markon, 2010). Deficit significativi della funzione esecutiva sono stati riportati in individui con ASD, in particolare nelle aree della flessibilità cognitiva e dell'inibizione della risposta (McLean et al., 2014). Allo stesso modo, sul NEPSY-II, una batteria neuropsicologica completa che valuta sei domini del funzionamento cognitivo, inclusa la funzione esecutiva, ha scoperto che gli individui con autismo senza ID mostravano

particolari difficoltà in compiti come l'ordinamento, la flessibilità cognitiva e l'attenzione uditiva. Il recente lavoro di Lai et al. ha confrontato i profili delle funzioni esecutive tra gli studi che utilizzano una varietà di valutazioni comportamentali, tra cui batterie di test complete come il D-KEFS e NEPSY-II, nonché misure di singoli aspetti della funzione esecutiva (ad esempio, compiti Go-No-Go, Stroop Color Word Test, Wisconsin Card Sorting Test), e ha trovato significativi deficit della funzione esecutiva in individui con ASD coerenti con la letteratura precedente nei domini della flessibilità, pianificazione, generatività e memoria di lavoro (Lai et al., 2017). Tuttavia, sono necessari ulteriori lavori per stabilire l'affidabilità di tali misure nelle popolazioni con ASD (Demetriou et al., 2018), nonché modifiche appropriate per quelli con ASD e ID o linguaggio espressivo limitato. In particolare, Demetriou et al. hanno scoperto che pochissime misure della funzione esecutiva hanno raggiunto la sensibilità clinica nei campioni di ASD (determinata dalla statistica della percentuale di sovrapposizione [OL%] che rappresenta il grado in cui le prestazioni del gruppo ASD si sovrappongono al gruppo di controllo, con $OL < 15\%$ che indica sensibilità clinica) (Demetriou et al., 2018). Delle misure che soddisfacevano le specifiche per la sensibilità clinica, la maggior parte erano questionari basati sul Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF-2), un questionario disponibile nelle versioni genitore, insegnante e self-report che valutava l'autocontrollo inibitorio, la flessibilità e la metacognizione emergente in tutti i contesti. Sebbene le misure informant-report offrano preziose informazioni cliniche, pongono sfide per una valutazione accurata in assenza di osservazione diretta. Poiché il funzionamento esecutivo è un termine generico che comprende un'ampia gamma di competenze, le valutazioni tra gli strumenti possono essere influenzate dalle differenze nei costrutti specifici misurati. Inoltre, molti domini della disfunzione esecutiva si sovrappongono alla comune sintomatologia dell'ASD (ad esempio, inflessibilità cognitiva, difficoltà con l'inibizione), portando a un oscuramento diagnostico come la tendenza ad attribuire comportamenti concomitanti alla diagnosi di ASD. La sfida di separare i sintomi dell'ASD dai problemi legati a un debole funzionamento esecutivo limita ulteriormente l'adeguatezza del rapporto dell'informatore, in particolare nella valutazione di individui con capacità cognitive o linguistiche inferiori per i quali molte domande sul BRIEF non sono applicabili. Per questo motivo, è importante considerare una combinazione di relazione dei genitori e dell'insegnante sulla funzione esecutiva insieme all'osservazione diretta attraverso interviste cliniche e valutazioni neuropsicologiche standardizzate.

Attenzione

Molti domini del funzionamento neuropsicologico, tra cui l'intelligenza e la funzione esecutiva, sono influenzati dalla capacità attentiva. Mentre le versioni precedenti del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM) non consentivano una doppia diagnosi di autismo e ADHD, le difficoltà attentive sono ora riconosciute come una delle comorbidità più comuni, con la prevalenza dell'ADHD nelle persone con ASD che scende nell'intervallo 40-70% (Antshel et al., 2016). È stato riscontrato che quelli con forme più gravi di ASD presentano deficit più significativi nell'attenzione e nella regolazione del comportamento (Ames & White, 2011). La co-occorrenza di ASD e problemi di attenzione è anche associata a una diminuzione delle capacità adattive (Ashwood et al., 2015), rendendo la valutazione e il trattamento dei sintomi dell'ADHD in questa popolazione essenziali per migliorare i risultati a lungo termine. Al fine di comprendere meglio le esigenze di valutazione neuropsicologica uniche degli individui nello spettro autistico con e senza deficit di attenzione, un recente studio di Ng et al. ha somministrato valutazioni standardizzate della funzione intellettiva, attentiva, sociale ed esecutiva ai partecipanti con ASD, ADHD e comorbidità ASD + ADHD e ha trovato profili di sintomi diversi a seconda del dominio e dell'informatore (Ng et al., 2019). Mentre il rapporto dei genitori sul Conners 3, un questionario che misura domini come l'attenzione e l'iperattività, differenziava gli individui con ASD da quelli con ADHD o ASD + ADHD, un compito di attenzione oggettiva (ad esempio, il Conners Continuous Performance Test, 2nd Edition) non lo faceva (Ng et al., 2019). Al contrario, la valutazione oggettiva del funzionamento sociale e dell'affetto (ad esempio, i compiti NEPSY-II Affect Recognition e Theory of Mind) ha differenziato meglio entrambi i gruppi ASD dal solo gruppo ADHD, con i gruppi ASD che mostravano maggiori deficit nella percezione sociale, mentre i genitori hanno riferito delle abilità sociali sulla Social Responsiveness Scale, 2nd Edition (SRS-2), non lo hanno fatto (Ng et al., 2019). È interessante notare che non sono state identificate differenze significative di gruppo correlate alle funzione esecutive misurate dal D-KEFS Tower Test o dal Children's Category Test (Ng et al., 2019). Poiché l'attenzione e i problemi comportamentali sono positivamente correlati alla gravità dell'ASD (Ames & White, 2011), è importante valutare la misura in cui la disattenzione e l'iperattività possono interferire con i test cognitivi degli individui con ASD. La disattenzione nell'ASD può influire sulle prestazioni nei test del QI, in particolare sulle misure della velocità di elaborazione e della memoria di lavoro (Zwick, 2017), rendendo l'SB-5 una misura preferita del QI in determinate circostanze. Oltre al rapporto del caregiver e dell'insegnante su misure come il Conners 3 e il Behavior Assessment System for Children, 3rd Edition (BASC-3), che hanno entrambi dimostrato di differenziare l'ASD dall'ADHD

(Ng et al., 2019; X. Zhou et al., 2020), i sottotest del NEPSY-II che mirano all'attenzione e a semplici compiti comportamentali, come il Conners Continuous Performance Test, 3rd Edition (CPT 3), può fornire utilità clinica per caratterizzare i problemi di attenzione in questa popolazione. Gli studi futuri dovrebbero anche indagare le differenze di sesso, poiché ci sono prove dal rapporto dei genitori sui Conners 3 che indicano che i maschi con ASD mostrano livelli più elevati di disattenzione e iperattività-impulsività rispetto alle femmine (May et al., 2016).

Cognizione sociale e funzionamento affettivo

La cognizione sociale si concentra sul modo in cui gli individui elaborano e comprendono le interazioni con gli altri. Poiché la comunicazione sociale è un deficit fondamentale dell'ASD (Braconnier & Siper, 2021), è importante valutare la misura in cui la cognizione sociale di un individuo influisce sul funzionamento neuropsicologico. Le principali aree della cognizione sociale tipicamente valutate durante una valutazione neuropsicologica includono la teoria della mente, la percezione delle emozioni, la percezione sociale, la conoscenza sociale e lo stile attributivo (Zwick, 2017). Recenti lavori sulla valutazione neuropsicologica della cognizione sociale in individui autistici si sono concentrati sulla relazione tra cognizione sociale e funzionamento sociale ed esecutivo. Bishop-Fitzpatrick et al. hanno esaminato la cognizione sociale, misurata da vari compiti di teoria della mente, come correlata del funzionamento sociale, misurata dai domini sociali del Vineland-3 e della Child Behavior Checklist (CBCL), e hanno scoperto che migliori abilità cognitive sociali sono associate a un maggiore funzionamento sociale (Bishop-Fitzpatrick et al., 2017). Ciò è stato particolarmente vero per i partecipanti che hanno ottenuto buoni risultati in compiti di falsa credenza di secondo ordine, che valutano la misura in cui si può riconoscere che gli altri possono avere false convinzioni sulle convinzioni di qualcun altro (Bishop-Fitzpatrick et al., 2017). È stato anche dimostrato che la difficoltà con gli aspetti metacognitivi della funzione esecutiva, misurata dal NEPSYII e dal BRIEF, è associata a deficit nel funzionamento sociale in quelli con ASD, tra cui una diminuzione dell'impegno con i coetanei, un aumento dell'isolamento nel parco giochi e un aumento dei problemi sociali (Freeman et al., 2017; Torske et al., 2017). Al fine di indirizzare in modo ottimale la compromissione sociale negli individui con ASD, è importante considerare le sfide nella cognizione sociale e nel comportamento sociale in relazione alle capacità della funzione esecutiva. Il NEPSY-II include anche un dominio di percezione sociale, che è stato esaminato in individui con ASD. Questo dominio include due sottotest mirati al riconoscimento affettivo e alle abilità della teoria della mente, con compiti che richiedono risposte sia verbali

che non verbali (cioè corrispondenti) che possono essere somministrate individualmente a seconda del livello di funzionamento. Come per altre aree della valutazione neuropsicologica, è importante considerare il rapporto dell'informatore del funzionamento sociale, come il dominio della socializzazione del Vineland-3. Inoltre, la valutazione della cognizione sociale e del comportamento negli individui autistici include generalmente misure specifiche per l'autismo, come l'SRS-2, un questionario che esamina il comportamento sociale; tuttavia, l'SRS-2 potrebbe non essere appropriato per l'uso con individui più gravemente colpiti nello spettro autistico, poiché problemi comportamentali concomitanti, linguaggio espressivo e abilità cognitive possono influire in modo significativo sui punteggi totali (Hus et al., 2013). Ulteriori valutazioni diagnostiche specifiche per l'autismo, che verranno discusse in una sezione successiva, possono essere utilizzate anche per esaminare le abilità sociali.

Linguaggio

Le abilità linguistiche sono una componente importante relativa alla valutazione diagnostica e neuropsicologica degli individui con ASD. Almeno il 30% dei bambini con ASD non acquisisce l'espressione verbale (Tager-Flusberg & Kasari, 2013) e gli individui minimamente verbali con ID concomitante hanno maggiori probabilità di mostrare scarsi risultati nei domini cognitivi, adattivi e motori (DiStefano et al., 2020). DiStefano et al. postulano che la misurazione delle abilità verbali e non verbali generali (al contrario di domini cognitivi più specifici) sia il metodo migliore per valutare l'intelligenza in individui con ritardi nel linguaggio e cognitivi (DiStefano et al., 2020). Poiché quantificare l'abilità verbale è fondamentale per lo sviluppo di raccomandazioni terapeutiche appropriate, le misure del vocabolario espressivo (ad esempio, Expressive Vocabulary Test, 3a edizione) e ricettivo (ad esempio, Peabody Picture Vocabulary Test, 5a edizione) sono aspetti importanti delle batterie neuropsicologiche e vale la pena provarle anche nei bambini con linguaggio minimo. La valutazione clinica dei fondamenti del linguaggio, quinta edizione (CELF-5), è una batteria flessibile di test per valutare l'abilità linguistica e ha dimostrato una coerenza interna accettabile per i giovani con ASD. Il CELF-5 include alcuni sottotest che richiedono solo il puntamento senza risposte verbali, nonché sottotest che richiedono risposte verbali o scritte. I sottotest linguistici espressivi e ricettivi del Vineland-3 e del Mullen sono anche utili per stabilire gli equivalenti di età.

Funzionamento motorio

La pianificazione motoria, che implica la capacità di concepire, pianificare ed eseguire un'azione motoria intenzionale, è un'abilità di sviluppo integrale e un deficit ampiamente riconosciuto negli individui con ASD (Zwick, 2017). Gli individui con ASD presentano una serie di sfide motorie che vanno dall'ipotonia alla scarsa coordinazione. Anche il rallentamento motorio e altre difficoltà motorie possono influire sulle prestazioni nelle attività cronometrate che includono una componente motoria. È quindi necessario considerare il potenziale impatto della pianificazione motoria e del rallentamento motorio sulle prestazioni di un individuo su valutazioni standardizzate. Un recente studio che esamina la relazione tra abilità motorie e intelligenza nei bambini con ASD ha dimostrato un'associazione positiva tra funzionamento motorio e prestazioni sulle misure neuropsicologiche (Ramos-Sánchez et al., 2022). In un esame delle capacità motorie utilizzando la Movement Assessment Battery for Children (MABC-2 (Wilson et al., 2018)) e il Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (Beery VMI-6) in giovani con ASD, il 20,8% della varianza del QI delle prestazioni sul WISC-V è stato spiegato dalla varianza delle abilità motorie, con associazioni significative tra ID concomitante e punteggi ridotti sul MABC-2 in tutti i domini della destrezza manuale, mirare e prendere e l'equilibrio (Ramos-Sánchez et al., 2022). Data questa associazione, i risultati di compiti dipendenti dalla pianificazione motoria (ad esempio, Block Design e Coding su WISCV) devono essere interpretati con cautela quando somministrati in presenza di potenziali deficit motori. I bambini con ASD hanno anche mostrato difficoltà con il controllo e la regolazione dei movimenti della scrittura a mano (Grace et al., 2018), che possono influire sui risultati dei test standardizzati che richiedono risposte scritte. In combinazione con una valutazione approfondita delle capacità motorie, l'identificazione dei deficit motori può aiutare nel processo decisionale in merito a una batteria di valutazione appropriata, come la scelta di valutazioni con meno richieste motorie. In termini di misurazione delle capacità motorie, test come il Beery VMI-6 e il Purdue Pegboard sono comunemente usati per misurare l'integrazione visuomotoria (Grace et al., 2018) e i movimenti diretti all'obiettivo, tra cui la destrezza delle dita, la coordinazione occhio-mano e la coordinazione bimanuale (Morrison et al., 2018) in individui nello spettro autistico. Entrambe le misure sono appropriate per l'uso con individui con ID in comorbidità che sono in grado di comprendere le istruzioni del compito. Il rapporto informatore sul Vineland-3 può essere utilizzato anche per raccogliere informazioni sul funzionamento motorio; tuttavia, i domini motori del Vineland-3 sono attualmente normalizzati solo fino all'età di 9 anni. Il Mullen fornisce sia una valutazione delle abilità motorie precoci che misure di ricezione

verbale e visiva che richiedono meno pianificazione motoria rispetto ai tradizionali test di intelligenza, rendendo la valutazione delle abilità motorie utilizzando queste misure utile per gli individui con ritardi cognitivi e motori. Puntare sulle capacità motorie è fondamentale per promuovere uno sviluppo ottimale in altre aree del funzionamento quotidiano.

L'assessment diagnostico

Oltre ai domini sopra descritti, la valutazione neuropsicologica degli individui con o sospettati di avere ASD dovrebbe includere anche valutazioni diagnostiche specifiche per l'autismo per confermare la diagnosi, chiarire il livello (gravità) di ASD e determinare i punti di forza e di debolezza personali. I test diagnostici per l'ASD spesso includono valutazioni osservazionali semi-strutturate standardizzate, come l'ADOS-2 o la Childhood Autism Rating Scale, Second Edition (CARS-2) e l'ADI-R, un'intervista semi-strutturata standardizzata somministrata ai caregiver per valutare la storia dello sviluppo e i sintomi attuali dell'autismo. Inoltre, il Social Communication Questionnaire (SCQ) è una breve misura di relazione dei genitori basata sull'ADI-R che valuta le abilità comunicative e il funzionamento sociale. I questionari specifici per l'autismo, come l'SRS-2, esaminano i sintomi dell'ASD e forniscono ulteriori dati relativi al funzionamento sociale. A causa delle limitazioni alla valutazione di persona durante la pandemia di COVID-19, la Breve Osservazione dei Sintomi dell'Autismo (BOSA), un adattamento dell'ADOS-2, è stata recentemente sviluppata per valutare l'ASD sia a distanza tramite telemedicina che di persona con il genitore che guida l'interazione con il bambino. Inoltre, il CARS-2 è stato recentemente adattato per includere solo gli elementi valutati sulla base di un'osservazione clinica nel tentativo di accelerare la capacità del medico di diagnosticare l'ASD (Sanchez & Constantino, 2020). Il CARS-2obs ha dimostrato la capacità di differenziare gli individui con ASD da quelli con disturbi neuropsichiatrici non ASD con una specificità di circa il 96% e una sensibilità del 62% (Sanchez & Constantino, 2020). Queste misure offrono dati preliminari promettenti sui progressi nello screening dell'autismo. Misure specifiche possono essere utilizzate per rilevare i comportamenti limitati e ripetitivi (RRB) in modo più dettagliato. La Repetitive Behavior Scale-Revised (RBS-R (Bodfish et al., 2000)), ad esempio, viene utilizzata per valutare gli RRB in individui nello spettro autistico in sei domini: comportamento stereotipato, comportamento autolesionistico, comportamento compulsivo, comportamento di routine, comportamento di uniformità e comportamento limitato. Questo questionario di autovalutazione e di un genitore/caregiver è stato anche normato su individui con ID (Bodfish et al., 2000). Anche i sintomi sensoriali sono molto

diffusi negli individui con ASD e vengono catturati solo brevemente su ADOS-2 e ADI-R. Per aiutare nella valutazione dettagliata dei sintomi sensoriali sono disponibili diverse misure, tra cui la valutazione sensoriale per i disturbi del neurosviluppo (SAND (Siper et al., 2017)). Il SAND è una valutazione osservazionale diretta somministrata dal medico e una corrispondente intervista al caregiver che esamina l'iperreattività sensoriale, l'iporeattività e i comportamenti di ricerca attraverso le modalità visive, tattili e uditive. Il SAND è adatto a persone di tutti i livelli di abilità. Diversi questionari di segnalazione del caregiver hanno anche dimostrato l'utilità nel quantificare i sintomi sensoriali negli individui con ASD. Il Sensory Profile 2 (SP-2) e il Sensory Experiences Questionnaire (SEQ (Baranek et al., 2006)) sono questionari ampiamente utilizzati per individui con ASD che valutano i modelli di elaborazione sensoriale in diversi contesti. Nel complesso, queste misure integrano in modo significativo le informazioni diagnostiche e neuropsicologiche raccolte durante altri aspetti del processo di valutazione.

La valutazione clinica

Il processo di valutazione dovrebbe anche considerare il fatto che una serie di condizioni mediche sono associate all'autismo, come convulsioni, cecità o malattie gastrointestinali. Identificare con precisione se i sintomi sono secondari a un'altra condizione medica o rappresentano l'esacerbazione di ASD preesistente può avere implicazioni sia per la gestione immediata che per la prognosi (Genovese & Butler, 2020). La Tabella 2 riassume le procedure di valutazione medica raccomandate per l'ASD (Cortese et al., 2025; Lord et al., 2022).

Scopo	Procedure
Utile per chiarire i fattori di rischio, guidare le indagini future e identificare e trattare le comorbidità	Anamnesi prenatale, perinatale e familiare. Esame fisico: parametri di crescita (ad esempio, altezza, peso e circonferenza della testa), esame cutaneo (ad esempio, per il complesso della sclerosi tuberosa o neurofibromatosi), esame neurologico e valutazione dei dismorfismi
Utile per chiarire la diagnosi differenziale e fornire supporto e interventi adeguati	Valutazione dell'udito e della vista
Utile per valutare l'eziologia genetica dell'ASD, prevedere le recidive, trattare le condizioni concomitanti ed evitare ulteriori test non necessari	Test genetici: a seconda delle normative, tutti gli individui con ASD o solo quelli con disabilità intellettiva, caratteristiche dismorfiche o anomalie congenite.
Escludere l'epilessia, la sindrome di Landau-Kleffner e lo stato epilettico elettrico del sonno	Elettroencefalografia (preferibilmente prolungata o con registrazione del sonno), soprattutto in soggetti con convulsioni o regressione tardiva o atipica
Identificare le condizioni neurologiche che forniscono informazioni eziologiche e che spesso richiedono monitoraggio e trattamento	Risonanza magnetica cerebrale strutturale: individui con regressione atipica, dismorfologia, microcefalia, macrocefalia, convulsioni, grave disabilità intellettiva, reperti neurologici focali, grave ipotonia o debolezza muscolare e altri indicatori clinici rilevanti
Identificare i disturbi metabolici associati al disturbo dello spettro autistico che possono essere curabili. Può essere indicata anche una diagnosi differenziale	Test metabolici del sangue e delle urine: individui con vomito ciclico, letargia con malattie minori, regressione atipica, convulsioni e altri indicatori clinici rilevanti
Identificare la pica aumenta il rischio di intossicazione da piombo	Livelli ematici del piombo: individui con pica o esposizione nota al piombo (nessuna prova a favore di test di routine su capelli, sangue o urine per tossine ambientali o metalli pesanti)

Tabella 2. Procedure di valutazione medica per il disturbo dello spettro autistico (Cortese et al., 2025; Lord et al., 2022)

Nella pratica clinica attuale, la diagnosi di ASD si basa ancora principalmente sul giudizio clinico aiutato da questionari e interviste/osservazioni strutturate. Il processo diagnostico può essere complesso, soprattutto in presenza di condizioni concomitanti, età molto precoce o presentazioni meno tipiche.

Ad oggi, nessuno strumento può sostituire o promettere di sostituire la valutazione diagnostica clinica. I test genetici possono contribuire al processo diagnostico, soprattutto in caso di comorbidità o convulsioni. Quando viene seguito un accurato protocollo diagnostico genetico, le varianti patogene possono essere rilevate fino al 23,5% dei campioni di ASD e nel 52%-53% dei campioni con ASD e ID in comorbidità. Tuttavia, è importante non trascurare i risultati negativi poiché non tutte le varianti associate all'ASD sono note o possono essere rilevate con precisione (Cortese et al., 2025).

Terapie

I trattamenti per l'autismo sono ora classificati come non farmacologici o farmacologici. Sebbene i metodi di terapia non farmacologica mostrino alcuni risultati promettenti, i loro benefici terapeutici sono limitati. I farmaci attuali affrontano alcuni dei sintomi comuni dell'ASD, tuttavia sono inefficaci per i sintomi principali, che includono la compromissione della comunicazione e dell'interazione sociale, nonché la presenza di comportamenti limitati e ripetitivi. Sulla base della sovrapposizione di molteplici meccanismi eziologici complessi nell'autismo, la combinazione di nuove terapie per lo sviluppo di farmaci con interventi comportamentali può avere un impatto significativo sugli individui con autismo in futuro. Attualmente, la mancanza di bersagli regionali e molecolari appropriati nello studio di nuovi farmaci per l'autismo rende la scoperta di nuovi farmaci per il trattamento dell'autismo il compito più innovativo (L. Wang et al., 2023).

Terapie non farmacologiche

La prevalenza dell'ASD è aumentata di anno in anno e i farmaci clinici disponibili sono diventati scarsi, i trattamenti non farmacologici, compresi gli interventi educativi, le misure primarie di modifica comportamentale integrate dalla musicoterapia e la stimolazione cerebrale sono stati utilizzati per migliorare le abilità sociali e migliorare la capacità di vita dei pazienti con ASD (Ronan Lordan et al., 2021).

Terapie comportamentali

A seconda della gravità e delle comorbidità, sono disponibili molti approcci terapeutici, ma solo alcuni di questi approcci sono considerati "basati sull'evidenza" con benefici comprovati (Medavarapu et al., 2019). Gli interventi educativi e comportamentali svolgono un ruolo centrale nell'affrontare la comunicazione, le abilità sociali, il gioco, le competenze della vita quotidiana, le abilità accademiche e il comportamento inappropriato (Maglione et al., 2012; Myers et al., 2007; Whitehouse et al., 2017). I vari sintomi e livelli di funzionamento degli individui autistici richiedono trattamenti individualizzati (Zwaigenbaum et al., 2009). C'è consenso sull'importanza di fornire la terapia il prima possibile, immediatamente dopo la diagnosi o anche in caso di sospetta diagnosi (Y.-C. Chang & Locke, 2016; Kossyvakaki & Papoudi, 2016; Tachibana et al., 2017; Watkins et al., 2015; Zagana & Mastergeorge, 2018; Zwaigenbaum et al., 2015). Anche il coinvolgimento e la formazione dei genitori (Prata et al., 2018; Shivers & Plavnick, 2015; Siller & Morgan, 2018), dei fratelli e dei coetanei sono importanti (Park et al., 2015). L'analisi comportamentale applicata (ABA) è uno degli approcci basati sull'evidenza ampiamente utilizzati (Makrygianni et al., 2018). Gli interventi ABA operano secondo il principio del ricondizionamento del comportamento target. Il principio fondamentale è scomporre competenze o attività specifiche in piccoli elementi e insegnarli in modo progressivo e sistematico attraverso il rinforzo. Ha mostrato miglioramenti sostanziali nel linguaggio, nel QI e nelle abilità accademiche (Lovaas, 1987; Virués-Ortega, 2010). Il Discrete Trial Training (DTT), l'Early Intensive Behavioral Interventions (EIBI), il Pivotal Response Training (PRT) e il Verbal Behavioral Intervention (VBI) sono diversi tipi di intervento ABA. La DTT è per gli individui in età prescolare (3-5 anni) e viene condotta in un ambiente scolastico (Smith, 2001). Scompone i risultati dell'apprendimento e utilizza prove di 5 parti per semplificare le istruzioni e insegnare le abilità. Le parti includono spunto, prompt, risposta, conseguenze e intervalli tra le prove per insegnare la risposta desiderata. Gli EIBI sono utilizzati per la diagnosi precoce nei bambini di età inferiore ai tre anni. VBI coinvolge vari protocolli che prendono di mira la lingua e il parlato (Ackley et al., 2019; Reichow et al., s.d.; Reichow & Wolery, 2009). L'ABA e il DDT sono criticati per aver preso di mira determinati comportamenti, ma non le motivazioni interne alla base di tale comportamento, e la sua moderata efficacia nel comportamento adattivo e nella socializzazione (Koegel et al., 1999). Koegel et al. hanno sviluppato un approccio più naturalistico per compensare alcune di queste limitazioni: il Pivotal Response Treatment (PRT) (Koegel et al., 1999). Mentre l'ABA è altamente strutturato e guidato da un terapeuta, il PRT si rivolge ad aree chiave (piuttosto che al comportamento individuale) come la motivazione, l'autogestione e l'iniziativa nell'interazione sociale attraverso attività basate sul gioco e avviate dal bambino. L'obiettivo è produrre un cambiamento positivo nei

comportamenti cardine che dovrebbero portare a miglioramenti nelle abilità sociali, comunicative e di gioco. Spesso utilizzato per integrare gli approcci ABA o DTT in contesti strutturati, il PRT viene offerto in ambienti naturali.

Il TEACCH (Trattamento ed educazione dei bambini autistici e con handicap di comunicazione) è comunemente usato in associazione con l'ABA per l'intervento precoce (Gresham et al., 1999; Myers et al., 2007). Questo framework è stato sviluppato negli anni '70 da Scholper e colleghi. Mira allo sviluppo di competenze professionali, sociali e di vita e insegna queste abilità in un ambiente strutturato in cui una sequenza di attività è organizzata in modo prevedibile, spesso associata a suggerimenti visivi (ad esempio, programmi visivi individualizzati), per supportare l'istituzione di routine di apprendimento. TEACCH può essere utilizzato in diversi ambienti. I modelli di sviluppo si concentrano sull'insegnamento di abilità essenziali per lo sviluppo di un bambino, come la relazione emotiva e la regolazione, la comunicazione sociale e varie abilità cognitive. Questi modelli di solito comportano l'osservazione clinica delle risposte sociali di un bambino, la revisione della storia dello sviluppo del bambino e la valutazione della risposta del bambino ai trattamenti e, in alcuni casi, la valutazione biomedica (ad esempio, la genetica). Attualmente sono disponibili diversi modelli di sviluppo che mostrano risultati positivi: il modello di Denver, il Denver Early Start Model (ESDM), la differenza individuale di sviluppo (DIR), l'intervento di sviluppo relazionale (RDI) e l'insegnamento reattivo (RT). Il modello Denver è uno dei modelli di sviluppo più studiati sviluppati inizialmente da Vismara e Rogers (Vismara & Rogers, 2008). I terapeuti si concentrano sulle aree deficitarie, in particolare a livello di imitazione, comprensione e condivisione delle emozioni, teoria della mente e percezione sociale, ma seguono la sequenza di sviluppo dei bambini normalmente sviluppati. Gli interventi mirano a creare un ambiente caldo e una relazione positiva tra bambini e adulti. L'insegnamento avviene principalmente in contesti naturalistici, coinvolgendo i genitori come co-terapeuti. Poiché il ruolo vitale dell'intervento precoce è ampiamente riconosciuto e i benefici del modello di Denver apprezzati, il modello è stato adattato ai bambini piccoli e in età prescolare, dando il via all'ESDM. Miglioramenti significativi nel comportamento adattivo, nel linguaggio e nel QI sono stati identificati in studi di controllo randomizzati (Dawson et al., 2010). Il DIR è stato sviluppato dal Dr. Greenspan negli anni '80 e la sua attenzione si è concentrata sul "tempo sul pavimento" e sul gioco "guidato dai bambini". La DIR si concentra anche sullo sviluppo del bambino. Comprende una serie di strategie per migliorare le relazioni e la comunicazione sociale/emotiva per supportare lo sviluppo cognitivo ed emotivo. Invece di identificare i deficit, si concentra sull'incontro con il bambino ai suoi livelli di sviluppo (ad esempio, in termini di attenzione condivisa e

autoregolazione, coinvolgimento e relazione, interazioni e comunicazioni, gioco e pensiero simbolico). Riconosce inoltre i diversi profili sensoriali e motori dell'individuo valutando e lavorando sulla pianificazione e il sequenziamento motorio, l'elaborazione sensoriale (visiva, uditiva, propriocettiva) e la modulazione. Infine, sfrutta i punti di forza dei bambini stabilendo relazioni e ambienti che supportano tali punti di forza per sviluppare capacità emotive, sociali e cognitive. Prove crescenti sembrano supportare questo approccio (Casenhiser et al., 2013; Myers et al., 2007). La RDI si concentra su attività che facilitano il comportamento interattivo e l'impegno positivo nelle relazioni sociali per motivare il bambino ad apprendere abilità sociali e sostenere le relazioni sociali (Myers et al., 2007). Il programma si basa sul presupposto che i bambini autistici mancano di pensiero flessibile, e quindi li aiuta a sviluppare un'intelligenza dinamica per far fronte ai cambiamenti e alle nuove informazioni. La RDI ha sei obiettivi: referenziazione emotiva, coordinamento sociale, linguaggio dichiarativo, pensiero flessibile, elaborazione delle informazioni relazionali, lungimiranza e senso di poi. Le valutazioni di questo approccio sembrano promettenti, mostrando riduzioni dei sintomi autistici e un aumento del posizionamento mainstream (Gutstein et al., 2007). Sono disponibili anche altri approcci allo sviluppo sotto l'etichetta di "Formazione allo sviluppo basata sulle competenze". Questi includono PECS (Picture Exchange Communication System) e PBS (Positive Behavior Support). Il PECS viene utilizzato nei bambini che non sono verbali in quanto è un sistema di comunicazione aumentativa basato sullo scambio di flashcard con immagini (sostituendo o integrando il linguaggio). Si basa sui principi ABA di tempestività, rinforzo, ricompensa il successo/correzione e l'errore. Le prove a sostegno di questo approccio si stanno accumulando (Howlin et al., 2007), ma sono necessarie ulteriori prove (D. Carr & Felce, 2007). La PBS è un intervento completo che include ABA, movimenti di normalizzazione/inclusione e valori centrati sulla persona (Sugai et al., 2000). L'obiettivo principale è quello di aiutare i bambini a diventare più autonomi e meno dipendenti dai membri della famiglia e dai terapeuti. Una delle caratteristiche distintive di questo approccio è l'idea che i cambiamenti debbano avvenire nel sistema sociale e nell'ambiente circostante in cui l'individuo si trova, piuttosto che l'individuo da solo (E. G. Carr et al., 2002). Questo approccio più "umanistico" al trattamento cerca di concentrarsi sulla manipolazione dei fattori scatenanti antecedenti del comportamento disadattivo piuttosto che mostrare gli effetti negativi di tale comportamento. Sono state sviluppate due tecniche PBS: una è chiamata tecniche basate sull'antecedente (Repp & Horner, 1999) e prevede l'uso di programmi visivi per costruire modelli di attività e offrire scelta (Repp & Horner, 1999), e l'altra si concentra sulla comprensione del comportamento problematico e sullo sviluppo di strategie educative

e rinforzi per migliorare lo stile di vita (Horner & Carr, 1997). Sono disponibili anche diversi approcci con benefici non dimostrati. Questi includono la terapia di integrazione sensoriale, l'integrazione uditiva, la musicoterapia e la terapia basata sugli animali. La terapia di integrazione sensoriale si concentra sull'elaborazione neurofisiologica delle informazioni sensoriali, che è noto per essere diversa negli individui autistici. L'obiettivo non è quello di insegnare un'abilità o un comportamento corretto ma di permettere al bambino di interagire con un ambiente in modo adattivo, sviluppando così un meccanismo di coping per correggere le disfunzioni senso-motorie sottostanti (Case-Smith & Bryan, 1999). Il trattamento prevede l'attivazione di movimenti di tutto il corpo in ambienti progettati per offrire stimolazione tattile, propriocettiva, gravitazionale, uditiva, visiva e vestibolare. La terapia di integrazione uditiva si basa su anomalie sensoriali e disturbi del linguaggio spesso associati a problemi uditivi. Il trattamento prevede l'esposizione dei bambini a musica filtrata e modulata (in termini di volume e tono). Si basa sul presupposto che l'esposizione continua a suoni modulati possa modificare funzionalmente il sistema di elaborazione uditiva centrale, influenzando così il linguaggio e il comportamento (Rimland & Edelson, 1995). La terapia con animali è un altro intervento che ha generato entusiasmo (T. N. Davis et al., 2015). Esistono diversi tipi di intervento basato sugli animali, che coinvolgono cani, cavalli e delfini. Ad esempio, la terapia dei delfini consiste nell'interagire con i delfini in cattività (Medavarapu et al., 2019). Si ritiene che questi animali possano aiutare gli esseri umani a comunicare meglio tra loro. L'ippoterapia è un altro intervento basato sugli animali basato sull'idea che coinvolge più domini funzionanti, tra cui sociale, cognitivo e motorio (Bass et al., 2009). Si ritiene inoltre che i movimenti durante l'equitazione aiutino i bambini ad autoregolarsi e dimostrino miglioramenti nella distraibilità, nell'attenzione e nella motivazione sociale (Srinivasan et al., 2018). L'equitazione è anche chiamata intervento sportivo (insieme a jogging, arti marziali, nuoto o yoga/danza), che può portare a miglioramenti in numerosi risultati comportamentali, tra cui il comportamento stereotipato, il funzionamento socio-emotivo, la cognizione e l'attenzione (Bremer et al., 2016). La musicoterapia si basa sul presupposto che alcuni processi di improvvisazione musicale e di coordinazione con altri musicisti possano aiutare gli individui autistici a sviluppare l'interazione sociale e le capacità comunicative. La musicoterapia può aiutare nelle risposte emotive e motivazionali degli individui coinvolti, anche se mancano ancora risultati conclusivi (J. Kim et al., 2009).

Stimolazione cerebrale non invasiva

La stimolazione cerebrale non invasiva è un nuovo approccio terapeutico. Modula l'eccitabilità corticale locale, che influenza l'eccitabilità cellulare e la plasticità sinaptica. La stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS) sono i due componenti principali del metodo. La tDCS viene eseguita principalmente nel cervello utilizzando una corrente continua erogata dagli elettrodi del cuoio capelluto. Nella TMS, un campo magnetico extracranico fluttuante induce correnti intracraniche nel cervello. I bambini e gli adulti accettano bene entrambe le strategie (Samuel et al., 2021). Studi recenti hanno mostrato miglioramenti nel comportamento sociale e nella cognizione nei pazienti con ASD trattati con TMS o tDCS (Ameis et al., 2020; García-González et al., 2021).

Terapia con integratori alimentari

Studi di ricerca hanno riportato che alcune vitamine (ad esempio, vitamina B6, B12 e D; acido folico) (Cannell, 2017; Y.-J. Li et al., 2018), acidi grassi polinsaturi omega-3 (PUFA) (Agostoni et al., 2017), probiotici (Fattorusso et al., 2019) e alcune sostanze chimiche di origine vegetale hanno un effetto sulla riduzione dell'iperomocisteinemia e dei problemi gastrointestinali, oltre a migliorare i sintomi dell'ASD. Diversi studi hanno anche riportato risultati positivi legati a trattamenti dietetici generali, come le diete prive di glutine e caseina, che si ritiene migliorino la funzione gastrointestinale, riducano la disbiosi della flora intestinale e migliorino alcuni sintomi comportamentali dell'ASD (Gogou & Kolios, 2018). Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza di tali terapie dietetiche devono essere confermate da ulteriori indagini.

Terapie farmacologiche

Ad oggi, non sono disponibili farmaci per trattare i difetti principali nei pazienti con ASD e attualmente le terapie farmacologiche vengono utilizzate solo per affrontare comportamenti adattivi avversi e comorbidità come il sonno e l'ansia che non possono essere controllati dalla terapia comportamentale (Sanchack & Thomas, 2016).

L'aripiprazolo e il risperidone sono attualmente approvati per il trattamento dell'ASD e possono alleviare le persone con ASD dal loro comportamento auto-aggressivo e dall'irritabilità (Goel et al., 2018). È stato osservato che l'aripiprazolo riduce l'autoaggressività, l'irritabilità e i comportamenti stereotipati ripetitivi in due studi randomizzati controllati a breve termine. Tuttavia, gli effetti collaterali comuni erano sedazione, tremore, salivazione e aumento di peso. Il risperidone ha dimostrato di essere efficace e ben tollerato nelle fasi di trattamento e interruzione a breve e lungo termine, con

un bambino/adolescente su tre con ASD che ha mostrato un miglioramento comportamentale. Il trattamento con risperidone può portare ad un aumento di peso (Maneeton et al., 2018). A causa dell'iperidrossitriptofanemia frequentemente osservata nei bambini con ASD, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono stati utilizzati per trattare l'ansia e la depressione e alleviare i difetti sociali bloccando la ricaptazione della 5-HT e aumentando la quantità di 5-HT nella giunzione sinaptica nei bambini con ASD (AlOlaby et al., 2017; Hendriksen et al., 2016). La guanfacina è usata per trattare l'ADHD e il comportamento dirompente (Politte et al., 2018). Inoltre, la melatonina può ridurre i problemi legati al sonno nei bambini con ASD e può anche migliorare sintomi come dolore, depressione, ansia, depressione e disfunzione gastrointestinale con pochi effetti avversi (Maras et al., 2018; Schroder et al., 2019). Pertanto, la melatonina o i suoi derivati possono diventare le terapie farmacologiche più promettenti per migliorare i disturbi comportamentali nei pazienti autistici.

Ci sono anche molte terapie farmacologiche mirate emergenti con risultati di studio promettenti, tra cui ossitocina, bumetanide, inibitori dell'acetilcolinesterasi e memantina (Aishworiya et al., 2022; Kaye et al., 2024; LeClerc & Easley, 2015) (Tabella 3).

Ossitocina

L'ossitocina è un neuropeptide prodotto nei nuclei paraventricolare e supraottico dell'ipotalamo e rilasciato dall'ipofisi posteriore, e svolge un ruolo nel funzionamento sociale. Studi su animali e adulti in sviluppo tipico hanno dimostrato un miglioramento dell'elaborazione sociale dopo la somministrazione di ossitocina (Baumgartner et al., 2008; Buchheim et al., 2009; Rimmele et al., 2009; Striepens et al., 2011). Dato che l'ASD è caratterizzato da menomazioni sociali, è stato teorizzato che la terapia con ossitocina possa migliorare questi deficit. Guastella et al. hanno condotto uno studio in doppio cieco, crossover, controllato con placebo con 16 maschi di età compresa tra 12 e 19 anni con diagnosi di ASD, trattati con ossitocina intranasale e valutati con il compito Reading the Mind in the Eyes. Un migliore riconoscimento delle emozioni è stato osservato nel gruppo di somministrazione di ossitocina, anche a dosi più basse (Guastella et al., 2010). Gordon e colleghi hanno condotto uno studio su 17 bambini con ASD, misurando i cambiamenti nell'attività cerebrale mentre osservavano immagini socialmente e non socialmente significative dopo la somministrazione di ossitocina. Utilizzando la risonanza magnetica funzionale (fMRI), hanno scoperto che l'ossitocina migliora l'attività cerebrale nei bambini per stimoli socialmente significativi (Gordon et al., 2013). Più recentemente, una meta-

analisi di Huang et al. nel 2021 ha rilevato che l'ossitocina ha portato a miglioramenti nel funzionamento sociale e ad alcuni sintomi principali dell'ASD (Huang et al., 2021). Tuttavia, la revisione sistematica di Iffland e colleghi nel 2023 suggerisce che, sebbene l'ossitocina possa ridurre l'irritabilità, c'è una certezza molto bassa associata ai suoi effetti benefici (Iffland et al., 2023).

Bumetanide

La bumetanide è un diuretico dell'ansa che inibisce i co-trasportatori sodio-potassio-cloruro. Nel cervello, si traduce in una riduzione dei livelli sierici di cloruro, che sono collegati all'inibizione dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA)-ergico e al miglioramento dei sintomi dell'ASD (Lemonnier et al., 2012). Sessanta bambini di età compresa tra 3 e 11 anni sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato controllato e hanno ricevuto bumetanide o placebo per tre mesi. I ricercatori hanno scoperto che la bumetanide ha ridotto significativamente la scala di valutazione dell'autismo infantile e le impressioni cliniche globali (Lemonnier et al., 2012). Un altro studio randomizzato controllato su 91 bambini con ASD ha dimostrato un miglioramento dei comportamenti ripetitivi, ma non ha avuto alcun miglioramento significativo dei sintomi principali dell'ASD con bumetanide (Sprengers et al., 2021). Due piccoli studi randomizzati controllati hanno anche dimostrato un miglioramento della sintomatologia dell'ASD dopo tre mesi di trattamento con bumetanide (Fernell et al., 2021; Lemonnier & Ben-Ari, 2010). Tutti gli studi hanno rilevato che la bumetanide ha effetti collaterali minimi a parte il rischio di lieve ipokaliemia. Poiché i dati presentati sono stati raccolti in studi più piccoli, i risultati non sono conclusivi sul fatto che la bumetanide sia o meno un trattamento efficace per i sintomi principali dell'ASD.

Inibitori dell'acetilcolinesterasi

L'acetilcolina ha un ruolo sulla memoria e sull'attenzione e a bassi livelli è stata esplorata come un potenziale contributo per l'ASD (Ure et al., 2023). Rivastigmina, donepezil e galantamina sono tutti inibitori dell'acetilcolinesterasi con meccanismi d'azione leggermente diversi. La rivastigmina è attualmente utilizzata nel trattamento della demenza (LeClerc & Easley, 2015). Si pensa che aumenti l'attività colinergica e ha dimostrato di migliorare la cognizione nei pazienti con malattia di Alzheimer (Chez et al., 2004). Uno studio in aperto è stato condotto per 12 settimane su 32 individui con ASD, dimostrando un miglioramento significativo del linguaggio espressivo e dei comportamenti autistici in generale (Chez et al., 2004). Uno studio randomizzato controllato ha confrontato donepezil con placebo in 34

individui con ASD di età compresa tra 8 e 17 anni. Lo studio non ha riscontrato differenze significative nei sintomi dell'autismo tra i due gruppi (Ure et al., 2023). Un altro studio randomizzato controllato ha confrontato galantamina più risperidone con il solo trattamento con risperidone in 40 individui di età compresa tra 4 e 12 anni. Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi, a parte una piccola diminuzione dell'irritabilità nel gruppo galantamina più risperidone (Ure et al., 2023). Nel complesso, le prove per il trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi per l'ASD sono inconcludenti e richiedono ulteriori esplorazioni.

Memantina

L'antagonista del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA), la memantina, è anche usato come trattamento per il morbo di Alzheimer, che è legato all'attivazione continua di NMDA (LeClerc & Easley, 2015). L'uso della memantina per il trattamento dell'ASD è in fase di studio a causa dell'evidenza di anomalie nel metabolismo del glutammato osservate in studi di imaging, genetici e post-mortem (Rossignol & Frye, 2014). Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, ha esaminato gli effetti del trattamento con memantina in quaranta bambini per dieci settimane. Un miglioramento significativo è stato osservato nella comunità di controllo del comportamento aberrante nelle sottoscale di irritabilità, comportamento stereotipato e iperattività (Ghaleiha et al., 2013). Uno studio retrospettivo ha dimostrato un miglioramento significativo del ritiro sociale e della disattenzione in 18 individui con PDD trattati con memantina (Erickson et al., 2007). Chez et al. hanno condotto uno studio in aperto in cui a 151 individui con diagnosi di ASD o PDD è stata somministrata memantina per 21 mesi. I ricercatori hanno riscontrato un miglioramento significativo della funzione linguistica, dei comportamenti sociali e autostimolatori (Chez et al., 2007). Nel 2022, Brignell e colleghi hanno completato una revisione sistematica e non hanno riscontrato differenze significative tra memantina e placebo per eventuali esiti primari o secondari associati all'ASD con bassa certezza. Tuttavia, gli autori hanno notato che gli studi inclusi nell'analisi avevano un alto rischio di distorsione, quindi gli effetti della memantina dovrebbero continuare a essere studiati in studi longitudinali più ampi (Buie, 2013).

Farmaco o Classe	Meccanismo d'azione	Indicazioni	Considerazioni
Risperidone (antipsicotico atipico)	Dopamina D2, serotonina 5-HT2 e antagonista del recettore α_2	Trattamento dell'irritabilità e della potenziale riduzione dei comportamenti ripetitivi, dell'agitazione, dell'aggressività, dei movimenti motori atipici, dell'iperattività e dell'impulsività associati all'ASD.	Gli effetti avversi comuni includono aumento dell'appetito, aumento di peso, rischio di sindrome metabolica, iperprolattinemia e sintomi extrapiramidali acuti. Approvato dalla FDA per i bambini di età superiore ai 5 anni.
Aripiprazolo (antipsicotico atipico)	Antagonista parziale della dopamina D2 o agonista parziale, agonista parziale della serotonina 5-HT1A e 5-HT2C, antagonista 5HT2A e antagonista debole dei recettori H1, M1 e α_1 -adrenergico.	Efficace nel mantenimento a breve e lungo termine di irritabilità, iperattività e comportamenti stereotipati associati all'ASD.	Approvato dalla FDA per i pazienti di età compresa tra 5 e 16 anni. Gli effetti avversi comuni includono sonnolenza, aumento dell'appetito e aumento di peso (meno evidente rispetto al risperidone).
Modulatori della serotonina (SSRI, SNRI e TCA)	Bloccare la ricaptazione della sola serotonina (SSRI) o con la noradrenalina (SNRI e TCA) nella fessura sinaptica.	Ansia, irritabilità e disturbi dell'umore associati all'ASD.	Gli studi non sono coerenti nel riportare i benefici dei farmaci serotoninergici sui sintomi principali dell'ASD e possono dipendere dal sottotipo genetico dell'ASD (ad esempio, ASD idiopatico vs ASD associato alla

			sindrome dell'X fragile).
Metilfenidato	Blocca i trasportatori della dopamina (DAT) nello striato, portando ad un aumento della dopamina extracellulare. Blocca i trasportatori della noradrenalina (NET) nella corteccia prefrontale, portando ad un aumento della noradrenalina extracellulare.	Iperattività e disattenzione dovute all'ADHD associate all'ASD.	Gli effetti avversi includono diminuzione dell'appetito e disturbi del sonno. Usato come trattamento di prima linea per l'ADHD da moderato a grave in pazienti di età pari o superiore a 6 anni.
Melatonina	Attiva i recettori ML1 ad alta affinità e i recettori ML2 a bassa affinità, che regolano il ritmo circadiano.	Migliora la latenza di inizio del sonno e la durata e l'efficienza totali del sonno.	È più efficace nei pazienti che utilizzano anche interventi comportamentali. Gli effetti avversi possono includere sonnolenza, ipotermia, mal di testa ed eruzioni cutanee.
Ossitocina intranasale	Il meccanismo d'azione in relazione all'ASD non è stato completamente chiarito.	Può migliorare il funzionamento sociale e il riconoscimento emotivo.	La dose, la frequenza e la via di somministrazione più efficaci sono ancora sconosciute.
Bumetanide	Antagonista del trasportatore NKCC1. KCC2 (co-trasportatore K-Cl) è espresso più di NKCC1 nel cervello normale, causando concentrazioni extracellulari più elevate di Cl ⁻ . Quando i canali GABA-A si aprono, Cl ⁻ entra e iperpolarizza il neurone. Nei pazienti con ASD, questo gradiente è invertito, con NKCC1 più altamente espresso.	Può migliorare il riconoscimento delle emozioni facciali, ridurre i comportamenti correlati all'ASD e aumentare le capacità di comunicazione.	Gli studi dimostrano che la dose per la massima efficacia è di 1 mg due volte al giorno. La dose per la massima sicurezza è di 0,5 mg due volte al giorno. Gli effetti avversi più comuni sono stati lieve ipokaliemia,

	Pertanto, quando i canali GABA-A si aprono, il Cl ⁻ viene rilasciato e il neurone si depolarizza, portando a un cervello ipereccitabile. Si ritiene che la bumetanide modula questo squilibrio.		disidratazione e debolezza muscolare.
Inibitori dell'acetilcolinesterasi (donepezil, galantamina e rivastigmina)	Inibisce l'acetilcolinesterasi, che aumenta i livelli di acetilcolina (ACh). L'ACh svolge un ruolo nell'attenzione, nella ricerca di novità e nella memoria, e bassi livelli sono stati riscontrati nell'ASD.	Al momento non è indicato, ma sono necessari ulteriori studi. Nessuna prova conclusiva ha suggerito che gli inibitori dell'acetilcolinesterasi siano efficaci nel trattamento dei sintomi principali dell'ASD, tra cui l'interazione sociale, la comunicazione, l'irritabilità o i comportamenti correlati all'ASD.	Alcuni effetti avversi possono includere nervosismo, sonnolenza, aumento dell'appetito e tremore.
Memantina	Antagonista del recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) non competitivo e a bassa affinità.	Potenzialmente benefico per l'interazione sociale e può aiutare con irritabilità, comportamenti stereotipati e iperattività se aggiunto al risperidone. Può anche influenzare la memoria, la comunicazione e la cognizione nell'ASD.	Gli studi sono stati contraddittori per quanto riguarda l'efficacia, ma il farmaco era altamente tollerabile tra i pazienti. La memantina è attualmente utilizzata per i pazienti con Alzheimer che mostrano un'attivazione continua di NMDA.

Tabella 3. Meccanismo di azione, indicazioni, e considerazioni degli interventi farmacologici nell'ASD (Kaye et al., 2024)

Il Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività

Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), come altre sindromi psichiatriche, è stato sviluppato negli ultimi 50 anni, dalla sua prima descrizione contemporanea nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (seconda edizione; DSM-II) come disturbo ipercinetico dell'infanzia alla sua attuale inclusione nel DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) come condizione di neurosviluppo con criteri specifici per bambini e adulti, ed un cambiamento parallelo nella sua controparte, la Classificazione Internazionale delle Malattie (11a revisione; ICD-11) (Posner et al., 2020). Questo processo di evoluzione diagnostica è stato il risultato di una revisione periodica e di una riformulazione modellata sia dalla ricerca che dagli studi clinici. Dal punto di vista della ricerca, il processo diagnostico dell'ADHD può essere considerato parte di una più ampia ipotesi di lavoro sulla natura e la struttura del disturbo (Smoller et al., 2019). In quanto tale, questa formulazione diagnostica viene valutata rispetto all'evidenza empirica in modo che rappresenti un'approssimazione sempre più accurata della realtà nosologica rispecchiata nei risultati della ricerca scientifica. Poiché lo scopo principale dei sistemi diagnostici è quello di fornire guide intuitive e implementabili per il processo decisionale clinico, la soglia per l'innovazione diagnostica è alta e il ritmo dell'evoluzione diagnostica è stato di natura incrementale (Coghill & Sonuga-Barke, 2012). Inoltre, poiché i sistemi diagnostici in psichiatria hanno adottato un approccio descrittivo o fenomenologico, le considerazioni sulle cause sottostanti l'ADHD sono state escluse da questo processo di rivalutazione. Tuttavia, questo framework diagnostico potrebbe essere sottoposto a successive modificazioni. I progressi nello studio dell'eziologia e della fisiopatologia dell'ADHD sfidano i nostri attuali modi di pensare la condizione, aumentando al contempo la prospettiva di approcci clinici nuovi e potenzialmente più efficaci.

Sviluppare una gamma più ampia di approcci clinici più efficaci per le persone con ADHD, attraverso l'uso di scoperte scientifiche, rappresenta un obiettivo importante per la ricerca.

L'ADHD è una condizione frequente e invalidante che è spesso in comorbidità con altri disturbi psichiatrici e crea un onere sostanziale per l'individuo, la sua famiglia e la comunità (Gallo & Posner, 2016). Le strategie di trattamento basate sui farmaci si sono dimostrate efficaci ed economiche a breve termine e un certo numero di farmaci sono disponibili, raccomandati e ampiamente utilizzati (S. R. Pliszka et al., 2006; Scheffler et al., 2007). Tuttavia, l'efficacia a lungo termine di questi trattamenti sui principali risultati educativi, professionali e sociali rimane incerta (Z. Chang et al., 2019; Molina et al., 2009). Inoltre, tali effetti sono aggravati da una bassa aderenza, soprattutto dopo un uso prolungato

nell'adolescenza (Adler & Nierenberg, 2010). Queste limitazioni sono probabilmente il risultato di processi sia biologici che psicosociali (p.es., l'accumulo di tolleranza ai farmaci, lo stigma correlato all'ADHD e la resistenza sociale ai farmaci) (Bussing et al., 2003; Molina et al., 2009).

Diagnosi

L'ADHD è una diagnosi clinica che richiede una valutazione dettagliata dei sintomi attuali e pregressi e della compromissione funzionale. Deve essere raccolta una storia familiare completa, gestazionale e di sviluppo (Barkley, 2002). Il DSM-5 dell'American Psychiatric Association definisce l'ADHD nei bambini (di età inferiore ai 17 anni) con la presenza di sei o più sintomi nei domini di disattenzione o iperattività e impulsività, o entrambi. Sono necessari meno sintomi (cioè almeno cinque sintomi in entrambi i domini) per soddisfare i criteri diagnostici negli adulti. L'età di insorgenza dei sintomi è stata modificata da prima dei 7 anni nel DSM-IV a prima dei 12 anni nel DSM-5 per consentire una maggiore flessibilità nella diagnosi degli adulti. Inoltre, mentre il DSM-IV divideva l'ADHD in tre sottotipi sulla base della sintomatologia predominante (disattento, iperattivo e impulsivo, o combinato), il DSM-5 ha sostituito il termine "sottotipo" con "presentazione" per sottolineare che i gruppi di sintomi possono cambiare man mano che i pazienti maturano e si sviluppano (Lahey et al., 2005). L'ICD ha aggiornato la sua formulazione diagnostica per allinearla al DSM-5, spostando l'ADHD dal dominio del disturbo dirompente a quello del disturbo del neurosviluppo, scambiando l'etichetta di disturbo ipercinetico con l'ADHD e includendo presentazioni disattente e iperattive-impulsive dei sintomi (Reed et al., 2019). Distinto dal DSM-5 e dall'ICD-10, l'ICD-11 descrive le caratteristiche essenziali del disturbo, senza fornire un'età precisa di insorgenza, durata o numero di sintomi (Reed et al., 2019).

Sebbene l'ADHD sia di natura cronica e il trattamento sia in genere fornito nell'arco di diversi anni, il decorso del disturbo può variare da un paziente all'altro. Studi longitudinali suggeriscono la possibilità di almeno quattro traiettorie di sviluppo: esordio precoce (ADHD prescolare [3-5 anni]), esordio nella media infanzia (6-14 anni) con un decorso persistente, esordio nella media infanzia con offset adolescenziale e esordio adolescenziale o adulto (16 anni e oltre) (Krasner et al., 2018; Moffitt et al., 2015; Sibley et al., 2018). Gli approcci terapeutici e i farmaci specifici si sovrappongono sostanzialmente in queste traiettorie, ma la prognosi potrebbe differire e la comprensione di questi decorsi della malattia potrebbe aiutare nella pianificazione del trattamento (p.es., se un bambino con ADHD non ha più bisogno di farmaci quando raggiunge l'adolescenza). Sono in corso studi per prevedere l'insorgenza e il decorso dell'ADHD nel corso della vita. Ad esempio, sulla base di quattro coorti longitudinali, Caye et al. (Caye et al., 2019) hanno sviluppato un calcolatore di rischio

delle caratteristiche dell'infanzia, come il quoziente di intelligenza (QI) e il maltrattamento infantile, che stima collettivamente il rischio di ADHD nell'adulto. La definizione di solidi predittori del decorso clinico aiuterebbe le decisioni terapeutiche, informando, ad esempio, la durata degli interventi e i periodi di rischio elevato.

Epidemiologia

Stimare con precisione il numero di individui affetti da ADHD in una popolazione è essenziale per la pianificazione dei servizi sanitari. Questa stima consente di approssimare l'onere associato al disturbo e quindi di effettuare l'investimento richiesto. Inoltre, dati epidemiologici accurati nel tempo e nei paesi possono aiutare a testare la validità della diagnosi di ADHD e potrebbero fornire indicazioni sulle sue cause e sulla sua fisiopatologia (G. V. Polanczyk et al., 2015). Gli studi iniziali degli anni '70 e '80 hanno fornito un'ampia gamma di stime di prevalenza che, se interpretate nel contesto del rapido aumento del numero di bambini trattati con farmaci all'epoca, hanno sollevato preoccupazioni sociali riguardo a diagnosi incoerenti ed eccessive. Questi studi hanno anche creato controversie sulla validità della diagnosi. Alcuni hanno suggerito che il disturbo non fosse altro che un prodotto culturale di società sviluppate competitive, il cui uso crescente è stato stimolato dall'influenza delle industrie farmaceutiche che cercavano di costruire quote di mercato. Gli studi meta-analitici che indagano i fattori responsabili di questa variabilità nella prevalenza sono stati importanti per risolvere tali controversie. Due studi sono stati particolarmente influenti e hanno aggregato 102 studi (G. Polanczyk et al., 2007a) (e poi altri 41 studi) (G. V. Polanczyk et al., 2015) che hanno coinvolto campioni comunitari di bambini e adolescenti provenienti da 35 paesi in sei continenti in tutto il mondo e hanno stimato la prevalenza dell'ADHD al 5,29% (IC 95% 5,01-5,56) (G. Polanczyk et al., 2007a). Le analisi di meta-regressione di follow-up hanno indicato che la variabilità nella prevalenza dell'ADHD precedentemente riportata era, in realtà, attribuibile a differenze metodologiche tra gli studi, in particolare nei criteri diagnostici, nelle fonti di informazione e nel requisito di compromissione funzionale per fattori diagnostici che variavano tra regioni e paesi (G. Polanczyk et al., 2007a; G. V. Polanczyk et al., 2014). La prevalenza puntiforme in Europa, Oceania, Sud America, Asia, Africa e Medio Oriente non differiva da quella del Nord America, né la prevalenza è cambiata nel tempo dal 1985 al 2012 (G. Polanczyk et al., 2007a; G. V. Polanczyk et al., 2014). Questi dati suggeriscono che la prevalenza dell'ADHD in tutto il mondo è stabile quando i metodi di studio sono coerenti. In generale, gli studi condotti nelle stesse popolazioni con scale di valutazione equivalenti non rilevano cambiamenti temporali nel numero o nella gravità dei sintomi (Collishaw, 2015), a sostegno dei dati meta-

analitici, con solo alcuni studi che puntano a una diminuzione (Safer, 2018) e ancora meno che puntano a un aumento dei tassi di sintomi sottosoglia (Rydell et al., 2018).

Le meta-analisi hanno stimato la prevalenza dell'ADHD negli adulti di età compresa tra 19 e 45 anni al 2,5% (IC 95% 2,1-3,1) (Simon et al., 2009). Studi longitudinali che hanno seguito campioni clinici di bambini con ADHD documentano un declino generale dei sintomi; i dati meta-analitici stimano che il 15% dei pazienti persisterà con criteri diagnostici completi in età adulta e il 40-60% dei pazienti sarà classificato come remittente parziale (Faraone et al., 2006). La prevalenza negli adulti è più alta di quanto ci si aspetterebbe dai tassi di persistenza nei bambini, suggerendo l'emergere di nuovi casi durante lo sviluppo. Infatti, studi su campioni di comunità rappresentativi e prospetticamente seguiti hanno mostrato l'emergere dell'ADHD durante l'adolescenza e l'età adulta, indicando un nuovo sottotipo di sviluppo del disturbo (Asherson & Agnew-Blais, 2019).

Eziologia

L'ereditarietà dell'ADHD è elevata e la maggior parte delle stime varia tra il 70% e l'80% (Faraone et al., 2005). Studi di associazione a livello di genoma hanno identificato con successo 12 loci di rischio significativi a livello di genoma, ma queste associazioni rappresentano circa il 22% dell'ereditabilità della malattia (come discusso più avanti). Gli studi hanno anche dimostrato l'arricchimento di alcune varianti del numero di copie nell'ADHD (Martin et al., 2015; Thapar, 2018), ma questi risultati richiedono la replicazione. Numerose esposizioni ambientali sono associate all'ADHD e sono state suggerite come fattori causali putativi. Tuttavia, data la complessità del processo causale (comprese le correlazioni tra esposizioni genetiche e ambientali) e la dipendenza da disegni di studio osservazionali (piuttosto che sperimentali), la maggior parte di queste associazioni deve ancora essere dimostrata come causale. In questo contesto, molti fattori di rischio prenatali e perinatali, come la prematurità e il basso peso alla nascita, sono stati associati in modo più coerente all'ADHD, con studi familiari che suggeriscono che questi effetti non possono essere spiegati da confondimenti genetici (Class et al., 2014; Nigg et al., 2008; Nigg & Breslau, 2007). Anche l'esposizione intrauterina al tabacco, lo stress materno e l'obesità durante la gravidanza sono associati all'ADHD, ma possono essere spiegati, almeno in parte, da fattori genetici confondenti (Knopik et al., 2005). L'evidenza è inconcludente o insufficiente in relazione all'esposizione intrauterina ad alcol e droghe e alle complicanze prenatali e perinatali correlate alla nascita.

Anche i fattori postnatali e i determinanti sociali sono stati implicati nell'ADHD. Ad esempio, prove sperimentali mostrano che l'esposizione a coloranti e aromi alimentari artificiali aumenta la gravità dei sintomi dell'ADHD, ma gli effetti sono piccoli (McCann et

al., 2007). I legami tra l'ADHD e l'esposizione a inquinanti e pesticidi sono in gran parte di natura correlazionale. Disegni innovativi come la randomizzazione mendeliana stanno iniziando a essere utilizzati per testare le interpretazioni causali di questi effetti, anche se i tentativi iniziali sono stati deludenti (Nigg et al., 2016). Sebbene siano state notate associazioni tra ADHD e stile genitoriale, è probabile che siano dovute a una correlazione evocativa gene-ambiente in base alla quale il comportamento di un bambino suscita una genitorialità dura e non solidale, che porta a un'escalation di problemi e allo sviluppo di cicli coercitivi all'interno delle famiglie (Harold et al., 2013). Le prove a sostegno dei determinanti sociali dell'ADHD provengono da un esperimento creato naturalmente: l'adozione di bambini esposti, subito dopo la nascita, a privazioni estreme nelle istituzioni statali prima della caduta del regime comunista in Romania alla fine degli anni '80. A seguito di studi precedenti che mostravano un'associazione tra negligenza istituzionale e ADHD, Kennedy e colleghi (M. Kennedy et al., 2016) hanno riportato un aumento di 7 volte dell'ADHD negli individui che avevano sperimentato più di 6 mesi di privazione da bambini rispetto a quelli che avevano sperimentato meno di 6 mesi. L'entità di questo effetto, combinata con la forza del disegno (in contrasto con quelli con più e meno di 6 mesi di privazione), significa che è improbabile che questo risultato sia attribuibile a un rischio genetico o intrauterino preesistente (Lugo-Candelas et al., 2018). Tuttavia, la gravità delle avversità vissute da questi bambini è una variante ambientale straordinaria, o rara, e l'effetto di esposizioni meno estreme sul rischio di ADHD non è così chiaro.

La discrepanza tra le stime basate sui gemelli dell'ereditarietà dell'ADHD (circa il 70-80%) e le stime del contributo genetico basate sul suddetto studio di associazione genome-wide (circa il 22%) sfida i ricercatori a tenere conto del divario di circa il 50% nella trasmissione familiare dell'ADHD. Chiaramente, questo divario non può essere spiegato da rare mutazioni de novo, che, per definizione, non sono ereditarie. Per rispondere a questa domanda, alcuni hanno guardato allo studio delle interazioni gene-ambiente. La plausibilità di questa ipotesi (cioè, che le interazioni gene-ambiente spiegano il divario tra le stime di ereditabilità e i contributi genetici basati sullo studio di associazione genome-wide), in parte, si basa sul fatto che il modello standard di ereditabilità dei gemelli raggruppa gli effetti genetici principali con le interazioni gene-ambiente in un unico termine di ereditabilità. Per differenziare le interazioni gene-ambiente dagli effetti genetici principali, gli studi hanno combinato specifici alleli di rischio (principalmente relativi ai geni dei neurotrasmettitori) ed esposizioni specifiche (p.es., fattori di stress sociale come l'esposizione intrauterina a sostanze e fattori di rischio psicosociali). Nonostante alcuni studi abbiano trovato risultati suggestivi, ad oggi mancano repliche convincenti (J. Nigg et al., 2010). Un altro approccio

si concentra sulle modificazioni epigenetiche negli individui con ADHD. Sebbene questo approccio non possa, di per sé, spiegare la mancanza di ereditabilità, finora ha indicato una metilazione differenziale del DNA in geni correlati ai sistemi monoaminergici e GABAergici, e anche in geni coinvolti nei processi di sviluppo neurologico (Walton et al., 2017). Tuttavia, in parte a causa della loro dipendenza dalla raccolta di materiale genetico dai tessuti periferici (che potrebbe non riflettere i cambiamenti nel cervello), resta da vedere la misura effettiva in cui queste modifiche sono causali (Barker et al., 2018).

Fisiopatologia

L'ADHD è associato a deficit in una serie di domini cognitivi. Gli effetti cognitivi globali, come riflesso nel QI al di sotto delle norme della popolazione, sono ben documentati (Kuntsi et al., 2004), così come i correlati cognitivi e motivazionali più circoscritti. Ad esempio, studi di laboratorio hanno trovato prove replicate di deficit nelle funzioni esecutive come l'inibizione comportamentale, la memoria di lavoro, il set-shifting e la pianificazione e l'organizzazione in gruppi di individui con ADHD rispetto ai controlli non affetti (Brown, 2009; Posner et al., 2013). Tuttavia, all'interno di tali gruppi, il modello specifico di compromissione della funzione esecutiva individuale varia notevolmente da un individuo con ADHD all'altro. Questa variazione significa che, sebbene alcuni individui mostrino un modello pervasivo di compromissione in diverse funzioni esecutive, altri mostreranno una profonda compromissione in una particolare funzione esecutiva (p.es., la memoria di lavoro) ma non saranno influenzati in altre aree (p.es., la capacità di inibire). Alcuni pazienti non mostreranno alcuna compromissione della funzione esecutiva. Ciò sottolinea ulteriormente l'importanza delle questioni di eterogeneità per le attuali concezioni dell'ADHD (Castellanos et al., 2006; J. T. Nigg et al., 2005). Inoltre, i deficit nelle funzioni esecutive non sono affatto specifici dell'ADHD e sono riportati in modo simile in molte altre condizioni psichiatriche (Mur et al., 2007; O'Hearn et al., 2008; Velligan & Bow-Thomas, 1999).

Altri domini cognitivi, separabili dalle funzioni esecutive (anche se potenzialmente interagenti con), sono stati implicati nell'ADHD. Questi includono le difficoltà nel regolare il proprio stato psicologico in risposta alle mutevoli circostanze ambientali, ad esempio, cercando di moderare il proprio grado di eccitazione (i cosiddetti fattori energetici cognitivi). Clinicamente, ciò significa che i sintomi dell'ADHD sono esacerbati durante compiti lunghi e apparentemente banali (Kofler et al., 2016). Inoltre, alcune persone con ADHD mostrano modelli alterati di motivazione (McInerney & Kerns, 2003) e rispondono in modo diverso al rinforzo positivo e negativo (Sergeant, 2000; E. Sonuga-Barke et al., 2010). A questo proposito, le difficoltà nel ritardare la gratificazione o nell'attendere risultati importanti sono tratti distintivi motivazionali per molti con ADHD. Questi potrebbero essere il risultato di

un'incapacità di frenare gli impulsi comportamentali (ad esempio, l'inibizione comportamentale), o di risposte atipiche all'aspettativa di ricompense future, che spesso si presentano come un'elevata avversione al ritardo (E. J. S. Sonuga-Barke, 2002). Ancora una volta, c'è una grande eterogeneità nell'espressione di questi deficit motivazionali e cognitivi (J. T. Nigg et al., 2005).

Evidenziando la natura specifica del contesto e dinamica dei deficit cognitivi nell'ADHD, la crescente evidenza di problemi cognitivo-energetici e motivazionali nell'ADHD ha cambiato il modo in cui viene considerata la fisiopatologia dell'ADHD. Un'emergenza particolarmente importante è stata l'idea che l'ADHD non è sempre il risultato di un deficit fisso che influisce sulle prestazioni in tutti i contesti, ma piuttosto varia considerevolmente da un setting all'altro (James et al., 2016; Strauß et al., 2018). Ad esempio, i sintomi dell'ADHD e i problemi cognitivi associati sono molto più comuni in compiti lunghi e ripetitivi (con una bassa quantità di stimolazione) che in compiti interessanti, in cui accadono cose frequenti e coinvolgenti. L'indicazione di laboratorio più robusta del potere del contesto, o dell'impostazione, di modellare le prestazioni delle persone con ADHD si vede nel modo in cui il tempo di reazione e l'accuratezza cambiano al variare del tasso di presentazione dello stimolo. I pazienti con ADHD commettono più errori dei controlli solo in condizioni molto veloci e molto lente (Metin et al., 2012).

Per quanto riguarda la struttura e la funzione del cervello, i risultati della ricerca di neuroimaging completano i profili cognitivi e motivazionali associati all'ADHD. A causa del suo ruolo importante nelle funzioni esecutive, le prime ricerche di neuroimaging si sono concentrate principalmente sulla corteccia prefrontale, mostrando anomalie funzionali e maturative associate all'ADHD (Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997). Ad esempio, i giovani con ADHD mostrano in media un ritardo di 2-3 anni nel raggiungere il picco di spessore di gran parte del cervello, compresa la corteccia prefrontale (Shaw et al., 2007). Nell'ultimo decennio, la ricerca di neuroimaging nell'ADHD, insieme ad altri disturbi psichiatrici, ha spostato il suo focus di indagine dai substrati neurali discreti al ruolo dei circuiti neurali distribuiti, riconoscendo l'importanza di comprendere la funzione, l'organizzazione e lo sviluppo delle regioni cerebrali interagenti (Posner et al., 2014). Sulla base di questo lavoro, diverse grandi reti neurali sono state implicate nell'ADHD, tra cui la default mode network (DMN), i network attenzionali dorsali e ventrali, i network di salienza e i circuiti frontostriatali e mesocorticolimbici (o il sistema meso-limbico dopaminergico) (Gallo & Posner, 2016). Studi di neuroimaging funzionale hanno mostrato una ridotta connettività all'interno del DMN di bambini di età compresa tra 6 e 17 anni con ADHD e un pattern suggestivo di neuromaturazione ritardata del DMN (Fair et al., 2010), in linea con

precedenti studi di risonanza magnetica strutturale che indicavano una maturazione ritardata della corteccia cerebrale (Shaw et al., 2007). Si ipotizza che la funzione del DMN sia alla base della capacità normativa di vagare con la mente e di introspezione, ma nell'ADHD potrebbe riflettere una tendenza alla distraibilità, potenzialmente dovuta a una ridotta regolazione delle risorse attentive (E. J. S. Sonuga-Barke & Castellanos, 2007). Ricerche simili evidenziano interazioni atipiche tra il DMN e le reti attentive dorsali e ventrali e la rete di salienza, suggerendo che il DMN e la sua relazione con il mindwandering potrebbero interferire o interrompere la capacità delle reti attenzionali di mantenere l'attenzione focalizzata esternamente (Gallo & Posner, 2016; E. J. S. Sonuga-Barke & Castellanos, 2007). Oltre al DMN e alle reti attenzionali, gli individui con ADHD manifestano anche anomalie all'interno del sistema mesolimbico dopaminergico, un circuito neurale associato a comportamenti motivati, risultati attesi e apprendimento rinforzato (Posner et al., 2013). Ad esempio, rispetto ai controlli sani, gli individui con ADHD mostrano volumi ridotti del nucleo accumbens (un nodo chiave all'interno del sistema mesolimbico) (Cha et al., 2015; Hoogman et al., 2017), ha ridotto l'attivazione del sistema mesolimbico quando si anticipano risultati gratificanti (Plichta & Scheres, 2014) e ridotto l'anisotropia frazionaria (un indicatore di risonanza magnetica di diffusione dell'organizzazione della sostanza bianca) all'interno dei tratti di sostanza bianca del sistema mesolimbico (Konrad et al., 2010).

Trattamento

L'ADHD raramente colpisce un solo dominio funzionale, ma influisce su molti aspetti del benessere di un individuo, tra cui la salute fisica e il funzionamento accademico, sociale e lavorativo. Spesso insorto durante l'infanzia, l'ADHD può anche essere di natura cronica, continuando spesso durante l'adolescenza e oltre, almeno a livello di menomazione. La valutazione dei risultati del trattamento dovrebbe quindi incorporare molteplici componenti, come la psicoeducazione, l'apprendimento e il supporto accademico, l'alloggio scolastico, l'intervento per la gestione dei sintomi, le pratiche genitoriali e la valutazione e il trattamento dei disturbi associati. È probabile che anche gli approcci terapeutici si evolvano man mano che il paziente matura. Ad esempio, le pratiche genitoriali hanno un ruolo importante nel trattamento di un bambino di età compresa tra 6 e 12 anni, mentre la psicoeducazione riguardo al rischio di abuso di sostanze e incidenti automobilistici diventa più centrale quando un paziente raggiunge l'adolescenza. Nella nostra discussione sui diversi approcci alla gestione dell'ADHD, dovrebbe essere riconosciuto il grado di bisogno clinico insoddisfatto in molti paesi in cui solo una piccola percentuale di individui con la condizione riceve un trattamento (Wright et al., 2015).

Per quanto riguarda la gestione dei sintomi dell'ADHD, le organizzazioni mediche statunitensi (S. Pliszka & AACAP Work Group on Quality Issues, 2007a), canadesi (Canadian, 2018), latinoamericane (Palacio et al., 2009) ed europee (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, 2019) raccomandano tutte l'uso di farmaci psicostimolanti. Molte di queste risorse e linee guida sull'ADHD possono essere trovate online (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, 2019). Tuttavia, la maggior parte di queste organizzazioni raccomanda di iniziare con la psicoeducazione e la gestione comportamentale, in particolare per gli individui con sintomi lievi e menomazione (S. Pliszka & AACAP Work Group on Quality Issues, 2007a). Le linee guida statunitensi differiscono e suggeriscono che il farmaco è preso in considerazione con il trattamento iniziale (S. Pliszka & AACAP Work Group on Quality Issues, 2007b). Per i bambini di età inferiore ai 6 anni, c'è consenso sul fatto che il trattamento dovrebbe iniziare con la gestione del comportamento sotto forma di formazione dei genitori e che i farmaci dovrebbero essere riservati ai casi più gravi o non responsivi. Le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, 2019), ad esempio, raccomandano che la gestione dei farmaci per i bambini di età inferiore ai 5 anni sia presa in considerazione solo quando è stata tentata la formazione dei genitori e una seconda opinione è stata ottenuta da un fornitore con esperienza nell'ADHD nei bambini piccoli.

Terapie farmacologiche

I farmaci per l'ADHD sono classificati in stimolanti (o psicostimolanti) e non stimolanti, con diverse formulazioni, sistemi di somministrazione e profili farmacocinetici disponibili. È importante sottolineare che la disponibilità di farmaci varia in tutto il mondo, con pochissime opzioni accessibili in alcuni paesi.

Utilizzati per la prima volta nei bambini negli anni '30, gli psicostimolanti continuano ad essere farmaci di prima linea per la gestione dei sintomi dell'ADHD e consistono in formulazioni di metilfenidato e anfetamina. I meccanismi d'azione per entrambi sono simili. Il metilfenidato blocca i trasportatori presinaptici della dopamina e della noradrenalina, aumentando così la trasmissione delle catecolamine; anche l'anfetamina inibisce entrambi i trasportatori, ma aumenta anche l'efflusso presinaptico di dopamina (McVoy et al., 2023). L'efficacia degli psicostimolanti nel ridurre i sintomi dell'ADHD nel trattamento a breve termine è stata dimostrata in numerosi studi clinici su bambini e adulti con ADHD. Ad esempio, una meta-analisi che ha incluso più di 10000 bambini e adolescenti (con studi della durata di circa 3 mesi) ha rilevato che il metilfenidato e l'anfetamina avevano entrambi effetti di dimensioni da moderate a grandi quando il cambiamento dei sintomi è stato valutato dai medici (SD per metilfenidato 0,78; SD per l'anfetamina 1.02) e gli insegnanti (SD per il

metilfenidato 0.82; dati non disponibili per l'anfetamina) (Cortese et al., 2018). Una meta-analisi di 18 studi ha suggerito che il metilfenidato è efficace anche negli adulti, con una dimensione dell'effetto di 0,6 sulla base del cambiamento dei sintomi auto-rapportato e riportato dal medico (Castells et al., 2011). Inoltre, un'altra meta-analisi che comprendeva più di 8000 partecipanti adulti ha mostrato dimensioni moderate dell'effetto sia per il metilfenidato (0,49) che per l'anfetamina (0,79) (Cortese et al., 2018). Un'ulteriore meta-analisi di bambini con ADHD in 22 studi e adolescenti con ADHD in nove studi ha confrontato metilfenidato e anfetamina e ha trovato entrambi gli interventi altamente efficaci, con effetti leggermente maggiori per l'anfetamina (0,99) rispetto al metilfenidato (0,72) (Faraone & Buitelaar, 2010). I profili degli effetti collaterali di questi farmaci sono simili, con gli effetti collaterali più comuni che sono soppressione dell'appetito, insonnia, secchezza delle fauci e nausea, ma l'anfetamina potrebbe essere un po' più incline agli effetti collaterali (Schachter et al., 2001). Gli effetti collaterali sono generalmente simili per adulti e bambini, ma potrebbero essere più comuni nei bambini piccoli (cioè di età pari o inferiore a 5 anni) (Greenhill et al., 2006). Le linee guida NICE raccomandano che il trattamento farmacologico inizi con metilfenidato per i bambini di età superiore ai 5 anni, ma che poi passi all'anfetamina se la risposta è inadeguata. Per gli adulti di età pari o superiore a 18 anni, le linee guida NICE raccomandano di iniziare con il metilfenidato o con la formulazione di anfetamine, lisdexamfetamina.

Tre ulteriori aree di preoccupazione con i farmaci stimolanti meritano un'ulteriore considerazione. In primo luogo, ci sono gli effetti del trattamento stimolante a lungo termine sulla crescita, in particolare l'altezza e la velocità del peso. Sebbene gli studi abbiano prodotto risultati contrastanti, la maggior parte suggerisce che l'uso costante di stimolanti per diversi anni può influenzare le traiettorie di crescita (Faraone et al., 2008; L. L. Greenhill et al., 2020). Sulla base di modelli di crescita infantile, l'uso costante di stimolanti a lungo termine potrebbe portare a modeste riduzioni dell'altezza adulta (circa 1-3 cm), ma ad aumenti più sostanziali del peso e dell'indice di massa corporea (sebbene il trattamento iniziale possa causare una modesta perdita di peso) (Greenhill et al., 2006). Questi effetti, tuttavia, sono potenzialmente attenuati dall'introduzione delle cosiddette vacanze farmacologiche (p.es., non assumere farmaci durante i periodi di vacanza o l'estate) e sono probabilmente superati dai benefici del trattamento (Ibrahim & Donyai, 2015; Klein et al., 1988). In secondo luogo, dati i potenziali effetti euforigeni degli stimolanti, la preoccupazione che l'uso di stimolanti possa aumentare la probabilità di successivo abuso e dipendenza da sostanze è stata considerevole (Z. Chang et al., 2014). Tuttavia, questa preoccupazione non si riflette nella ricerca longitudinale poiché gli studi hanno suggerito

che l'uso di stimolanti non ha alcun effetto sul rischio di abuso di sostanze o può addirittura ridurlo (Biederman, 2003; Z. Chang et al., 2014; Molina et al., 2013). In molti paesi sviluppati, la diversione degli stimolanti è una preoccupazione correlata, con la quale gli individui senza ADHD acquisiscono stimolanti, spesso con l'obiettivo di aumentare la produttività accademica o delle vacanze (Rabiner, 2013). Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere la prevalenza e l'impatto di tale uso. Infine, una terza preoccupazione è che gli stimolanti, con le loro proprietà simpaticomimetiche, aumentano la probabilità di eventi cardiovascolari. Sebbene la ricerca iniziale su piccoli campioni retrospettivi abbia indicato la presenza di associazioni tra l'uso di stimolanti e la morte cardiaca improvvisa (Rabiner, 2013), gli studi di registro su larga scala sono stati generalmente rassicuranti, non mostrando alcuna relazione tra eventi cardiovascolari gravi e uso di stimolanti (Cooper et al., 2011; Habel et al., 2011).

Rispetto agli stimolanti, i farmaci non stimolanti hanno risposte e dimensioni dell'effetto inferiori e quindi sono tipicamente riservati ai pazienti che rispondono male o hanno effetti collaterali intollerabili alle prove di formulazioni stimolanti. I farmaci non stimolanti includono l'inibitore del trasportatore della noradrenalina, l'atomoxetina, e gli agonisti α -2, la guanfacina e la clonidina. La maggior parte delle linee guida per il trattamento ritiene che i farmaci non stimolanti siano trattamenti di seconda linea da prendere in considerazione se il trattamento con stimolanti si rivela inadeguato. Le linee guida del NICE, ad esempio, suggeriscono che i bambini con ADHD passino all'atomoxetina o alla guanfacina se la loro risposta al metilfenidato o all'anfetamina è scarsa; per gli adulti, la raccomandazione è di passare all'atomoxetina, poiché ci sono meno prove per gli agonisti α -2 nell'ADHD adulto (Posner et al., 2020).

Approcci psicosociali e non farmacologici

Gli approcci non farmacologici sono stati adattati da altre aree cliniche o sviluppati di recente per integrare il trattamento farmacologico e sono raccomandati come parte dell'approccio multimodale. L'accesso ad approcci non farmacologici efficaci è particolarmente importante per i bambini di età compresa tra 3 e 5 anni per i quali i farmaci non sono raccomandati, quando vi è una preferenza contro i farmaci espressa dalle famiglie o quando vi è resistenza all'uso dei farmaci da parte dei medici e delle organizzazioni nazionali. Lo studio MTA («A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Il Gruppo Cooperativo MTA. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD», 1999) ha fornito importanti prove sul valore dei trattamenti psicosociali generici quando applicati all'ADHD. L'MTA è stato uno studio multisito condotto negli Stati Uniti su bambini di età compresa tra 7 e 9,9 anni con ADHD che ha

consentito condizioni di comorbidità diverse da bipolarismo, autismo o psicosi, a condizione che la comorbidità non richiedesse un trattamento incompatibile con i trattamenti in studio. Lo studio MTA ha rilevato che il trattamento con metilfenidato da solo o in combinazione con il trattamento psicosociale (compresi i trattamenti comportamentali domiciliari e scolastici e un trattamento estivo scolastico) ha fornito effetti simili sui sintomi dell'ADHD dopo 14 mesi. Tuttavia, il trattamento combinato è risultato superiore al solo metilfenidato nel migliorare alcuni altri risultati funzionali, come il rendimento scolastico, le relazioni genitore-figlio e le abilità sociali. Risultati analoghi di altri studi hanno portato a raccomandazioni che il trattamento combinato (uno stimolante e la formazione dei genitori) è preferibile ai soli farmaci per la maggior parte dei bambini con ADHD (S. Pliszka & AACAP Work Group on Quality Issues, 2007b). Al contrario, i benefici della formazione dei genitori come unico intervento sono meno chiari. Una meta-analisi ha suggerito che il miglioramento dei sintomi con la formazione dei genitori è minimo quando le valutazioni si basano su valutatori probabilmente mascherati per l'assegnazione del trattamento (ad esempio, insegnanti) (Rimestad et al., 2019). Allo stesso modo, il neurofeedback, un altro popolare intervento non farmacologico, ha mostrato risultati promettenti in studi a braccio singolo o non controllati, ma gli effetti non si separano dal placebo con un rigoroso controllo del placebo (p. es., neurofeedback simulato o fittizio) e valutatori esterni (Cortese et al., 2016). L'allenamento del funzionamento attentivo ed esecutivo con giochi interattivi per computer (ad esempio, Cogmed Working Memory Training) produce robusti miglioramenti delle prestazioni nei compiti di allenamento (Cortese et al., 2015). Tuttavia, la traduzione di questi effetti in miglioramenti dei sintomi dell'ADHD non è stata replicata (Chacko et al., 2013; Cortese et al., 2015), nonostante i risultati promettenti degli studi iniziali (Klingberg et al., 2005). Studi controllati con placebo di trattamenti dietetici (come l'esclusione di additivi o integratori con acidi grassi liberi) hanno dimostrato valore (Stevenson et al., 2014); tuttavia, gli effetti sono generalmente modesti, anche se maggiori per le esclusioni quando è presente intolleranza alimentare. Interventi come l'esercizio fisico e la meditazione potrebbero avere benefici complementari, ma le prove del loro controllo dei sintomi a breve o lungo termine rimangono scarse (Krisanaprakornkit et al., 2010; Wigal et al., 2013). A causa degli effetti equivoci degli interventi non farmacologici sui sintomi dell'ADHD fino ad oggi, sono necessarie ulteriori ricerche per dimostrare l'efficacia di questi interventi e la loro combinazione nel contesto dei trattamenti multimodali (Duric et al., 2017).

La qualità della vita nei siblings di individui autistici: una revisione di letteratura

L'autismo ha un impatto significativo sull'unità familiare dell'individuo, che si tratti dei genitori o dei fratelli della persona autistica.

Non è raro trovare nei genitori di bambini autistici livelli più elevati di stress e depressione e una percezione di minore sostegno sociale e familiare rispetto ai risultati nei genitori di giovani non autistici o bambini con altre disabilità (K. K. S. Chan et al., 2018; Garrido et al., 2020; Karst & Van Hecke, 2012; Zeng et al., 2020). Inoltre, i genitori di bambini autistici mostrano preoccupazione per i problemi legati ai deficit sociali e comunicativi dei loro figli autistici, così come per le ripercussioni sull'ambiente domestico e sugli altri loro figli non autistici, ai quali spesso si può dedicare meno tempo ed energia (Critchley et al., 2021; Gorlin et al., 2016; Molinaro et al., 2020). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la qualità della vita (QoL) può essere definita come la percezione che un soggetto ha della sua posizione nella vita, del contesto culturale e valoriale, degli obiettivi, delle aspettative e degli standard («The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL)», 1995). Quando la qualità della vita si concentra sull'infanzia e sull'adolescenza, è necessario considerare le alterazioni legate all'età. In effetti, la percezione di cosa sia la QoL per un bambino sembra essere diversa da quella di un adulto. Nell'infanzia, le condizioni ambientali ed economiche sembrano avere un impatto maggiore sulla qualità della vita rispetto alla condizione fisica o psicologica del soggetto (Wallander & Koot, 2016).

Nel 1994, Cicirelli (Cicirelli, 1994) descrive la relazione tra fratelli come quella che dura più a lungo di tutte le relazioni umane, il che la rende unica. Tuttavia, questo collegamento sembra cambiare nel tempo. Sebbene il legame tra fratelli appaia particolarmente stretto nell'infanzia, nella popolazione generale si è soliti riscontrare una minore soddisfazione per il legame tra fratelli durante l'adolescenza e in generale una diminuzione dei contatti nella prima età adulta, in coincidenza con l'instaurarsi della loro vita indipendente. Al contrario, i fratelli sembrano condividere una maggiore soddisfazione e interazione durante la metà e la fine dell'età adulta. In uno studio condotto su famiglie di bambini autistici da Ward et al. (Ward et al., 2016), i partecipanti hanno riconosciuto sia le difficoltà che gli aspetti positivi della convivenza con una giovane persona autistica.

Questa percezione sembra assumere sfumature diverse a seconda dell'età e del sesso dei siblings. Pertanto, in questi soggetti sembrano coesistere sentimenti contrastanti: i più giovani appaiono più legati alle esperienze e al gioco, mentre i più anziani riferiscono più frequentemente un maggiore senso di responsabilità, protezione e una maggiore inclinazione

all'empatia e all'introspezione in seguito alla diagnosi di autismo del fratello. I fratelli hanno spesso menzionato i comportamenti aggressivi del bambino/adolescente e il desiderio di avere più opportunità di giocare con il fratello autistico, mentre le sorelle hanno riferito più di quelli relazionali e comunicativi. In un recente studio greco condotto da Koukouriki et al. (Koukouriki & Soulis, 2020), l'ansia dei siblings di bambini autistici era significativamente associata all'ansia dei genitori indipendentemente dal sostegno sociale percepito dai genitori e dai fattori demografici, mentre la qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) dei siblings di bambini autistici era associata al supporto sociale percepito indipendentemente dalla salute fisica e psicologica dei genitori e dai fattori demografici.

Durante l'infanzia e l'adolescenza, i siblings di bambini autistici possono essere a maggior rischio di problemi di adattamento sociale e comportamentale. Sebbene venga descritto un allontanamento in età adulta, i risultati della qualità della vita dei fratelli di persone autistiche sono segnali di avvertimento che dovrebbero essere presi sul serio, poiché questi stessi fratelli potrebbero potenzialmente ereditare la responsabilità a lungo termine della cura della famiglia dai loro genitori. In generale, sembra auspicabile che in futuro ci sarà un maggior numero di ricerche specifiche per età su questi argomenti (Orsmond et al., 2009; Orsmond & Seltzer, 2007).

Studi recenti si concentrano invece sui fattori protettivi positivi che impattano sulla famiglia dopo la diagnosi di autismo in uno dei bambini, come un maggiore sostegno familiare o lo sviluppo di una maggiore capacità di introspezione ed empatia nei familiari della persona autistica (Garrido et al., 2020; Shivers, 2019).

Nel 2007, in una revisione della letteratura sui siblings tipici che hanno un fratello o una sorella con una neurodiversità, Schuntermann (Schuntermann, 2007) ha identificato sei ampi domini. Il primo si concentra sui sistemi familiari che sembrano rilevanti per valutare il funzionamento relazionale dei fratelli all'interno delle loro famiglie. Altri quattro domini affrontano aspetti specifici delle esperienze condivise tra fratelli. Questi includono le interazioni triadiche genitore-figlio, le relazioni tra fratelli, le impostazioni tra fratelli e le impostazioni intergenerazionali tra fratelli (nonni) e le impostazioni sociali tra fratelli (amici, coetanei). Il sesto dominio si concentra sulle prospettive dei fratelli su come dare significato alla vita con un fratello o una sorella con problemi di sviluppo, ora e nel tempo.

Questa revisione (Quatrosi et al., 2023), quindi, ha approfondito gli aspetti riguardanti la qualità della vita dei siblings di persone autistiche in relazione all'infanzia e all'adolescenza, con attenzione alle dinamiche relazionali esistenti nelle famiglie, ai fattori protettivi e di rischio, nonché alle possibili modalità di valutazione e intervento su questi individui.

Caratteristiche cranio-facciali nel disturbo dello spettro autistico: una revisione di letteratura

Si ritiene che l'eziologia dell'ASD dipenda da un'intricata interazione tra fattori endogeni ed esogeni, che potrebbero essere incorporati in un quadro multifattoriale che coinvolge fattori genetici, ambientali ed epigenetici che contribuiscono collettivamente allo sviluppo cerebrale atipico (Hodges et al., 2020; Masini et al., 2020).

Ad oggi, rimane irrisolta l'identificazione di biomarcatori validi e specifici per la diagnosi di ASD. L'esame del fenotipo facciale negli individui con ASD rappresenta un'opportunità significativa per far progredire la nostra comprensione di questa condizione. Esplorando le caratteristiche cranio-facciali, i ricercatori mirano a scoprire i meccanismi neurobiologici sottostanti che contribuiscono alla patologia, oltre a migliorare l'accuratezza delle procedure diagnostiche per l'ASD (Boutrus et al., 2017).

Negli ultimi due decenni, l'applicazione delle tecniche di neuroimaging ha contribuito enormemente allo studio dei cambiamenti patologici che si verificano all'interno del cervello di individui con ASD in vivo. I cambiamenti osservati sembrano essere accompagnati da traiettorie atipiche di maturazione cerebrale, con conseguenti differenze neuroanatomiche, funzionali e di connettività che sono presumibilmente associate all'espressione di sintomi e tratti autistici. I bambini con ASD mostrano una traiettoria distinta dello sviluppo cerebrale caratterizzata da una fase iniziale di crescita eccessiva, seguita da una crescita arrestata e da una potenziale diminuzione del volume cerebrale in età avanzata. Inoltre, le suddette differenze indicano modelli diversi nelle diverse regioni del cervello, in cui le regioni frontale e temporale mostrano un grado di coinvolgimento più elevato rispetto ai lobi parietale e occipitale (Ecker et al., 2015). Inoltre, è stato osservato che i bambini con ASD tendono ad avere alterazioni significative nella maturazione del cervello sociale. Queste modificazioni si manifestano come cambiamenti patologici nella corteccia fronto-temporo-parietale, nell'amigdala e nel cervelletto (Gyawali & Patra, 2019; Hadders-Algra, 2022).

Alla luce di questi risultati e in risposta alla necessità di identificare un possibile biomarcatore per l'ASD, è stato stabilito che le anomalie cranio-facciali mostrano caratteristiche che si pongono come fattori di rischio per i disturbi dello sviluppo neurologico (González-Santos et al., 2020). Infatti, questi potrebbero rappresentare indicatori fisici dello sviluppo embrionale che potrebbero potenzialmente contribuire all'insorgenza di complicanze durante le fasi precoci, anche preconcezionali, dell'ontogenesi nei disturbi dello spettro autistico (ASD) (Maniscalco et al., 2020).

La letteratura scientifica suggerisce che l'ASD possa avere le sue origini durante il periodo prenatale (Bonnet-Brilhault et al., 2018). Questa ipotesi è supportata da prove che indicano che il sistema nervoso centrale (SNC) in via di sviluppo è particolarmente suscettibile e vulnerabile a fattori esterni durante questa fase critica (Cheroni et al., 2020; Liu et al., 2022). Inoltre, è stato proposto che la corteccia prefrontale possa essere influenzata da questi insulti prenatali durante lo sviluppo fetale medio (Manoli & State, 2021). L'obiettivo primario di questa revisione (Quatrosi et al., 2024) è quello di approfondire la conoscenza della letteratura scientifica, compresi i più recenti progressi della ricerca, sulle caratteristiche cranio-facciali nei soggetti con ASD.

Qualità della vita nelle madri di bambini con ADHD: una revisione di letteratura

L'ADHD è un complesso disturbo dello sviluppo neurologico caratterizzato da costante disattenzione, impulsività e iperattività che ostacolano il funzionamento di un bambino. Riguarda circa il 5-7% dei bambini in età scolare a livello globale (Baweja et al., 2015; G. Polanczyk et al., 2007b; Thomas et al., 2015) e si verifica spesso insieme a sfide comportamentali, emotive o di apprendimento. Le difficoltà associate all'ADHD non hanno un impatto solo sul bambino, ma si ripercuotono anche su tutta la famiglia. Essere genitori di un bambino con ADHD è correlato a un aumento dello stress, dell'affaticamento emotivo e del carico del caregiver (Mostafavi et al., 2020; Zhao et al., 2019).

Le madri spesso fungono da principali caregiver e coordinatori dell'assistenza, esponendole a un notevole stress nella loro vita quotidiana. Un'ampia gamma di madri con bambini con diagnosi di ADHD riferisce stanchezza persistente, isolamento sociale e un senso di essere sopraffatta dai bisogni del loro bambino (C. S.-K. Tang et al., 2025). Numerosi studi indicano che le madri di bambini con ADHD o altri gravi disturbi dello sviluppo sperimentano una qualità di vita notevolmente inferiore rispetto alle madri di bambini con sviluppo tipico (Ahmed et al., 2022; Liang et al., 2021; Piscitello et al., 2022). L'Organizzazione Mondiale della Sanità caratterizza la qualità della vita come la percezione che un individuo ha della propria condizione nel quadro dei propri sistemi culturali e di valori, in relazione ai propri obiettivi, aspettative, standard e preoccupazioni («The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL)», 1995). Le madri di bambini con ADHD possono sperimentare impatti negativi che abbracciano vari domini della qualità della vita, tra cui la salute fisica, il benessere psicologico, le relazioni sociali e il contesto ambientale, a causa delle incessanti richieste di caregiving e del carico emotivo della gestione dei sintomi del

bambino (Ahmed et al., 2022; Azazy et al., 2018; Liang et al., 2021). Questo carico di caregiving è correlato a un aumento dei livelli di stress genitoriale, depressione, ansia e conflitti coniugali, nonché a una riduzione della realizzazione personale e della soddisfazione di vita nelle madri (Alenezi et al., 2024; Piscitello et al., 2022; Selçuk, 2025). Riconoscere e trattare la qualità della vita delle madri in queste famiglie sta diventando sempre più considerato una priorità di salute pubblica, non solo per il benessere dei genitori, ma anche per garantire la corretta gestione delle condizioni del bambino e il funzionamento generale della famiglia.

Sebbene vi sia una crescente consapevolezza del profondo impatto dell'ADHD sulla vita familiare, le influenze specifiche sulla qualità della vita materna non sono state completamente sintetizzate. Rimangono importanti interrogativi sull'entità dei danni alla qualità della vita e sui fattori che intensificano o mitigano questi effetti. Di conseguenza, abbiamo eseguito una revisione dell'ambito per delineare sistematicamente le informazioni esistenti sulla qualità della vita delle madri (o delle caregiver femminili primarie) di bambini con ADHD. I nostri obiettivi erano: (1) descrivere l'impatto dell'educazione di un bambino con ADHD sulla qualità della vita materna (QoL), compresi i confronti con le madri di bambini senza ADHD; (2) accertare i principali determinanti e predittori della qualità della vita tra queste madri, compresi i fattori legati al bambino, i fattori legati al caregiver e le più ampie influenze familiari o sociali; e (3) sintetizzare gli strumenti di valutazione della qualità della vita impiegati e identificare eventuali carenze nella ricerca, come limitazioni metodologiche o aree che richiedono ulteriori indagini. La revisione mira a chiarire le sfide affrontate da questa popolazione e ad assistere gli operatori sanitari e i responsabili politici nel determinare l'allocazione delle risorse di supporto. Migliorare la qualità della vita delle madri può di conseguenza produrre benefici sul benessere e sugli esiti dello sviluppo dei bambini con ADHD.

Progetto “Play & Food” – intervento sulla selettività alimentare in bambini con ASD

La selettività alimentare nei disturbi del neurosviluppo, e più nello specifico nello sviluppo dello spettro autistico (ASD), può definirsi come un evento clinico multidisciplinare che riguarda la sfera neurocognitiva, sensoriale e comportamentale. La manifestazione principale è la ristretta accettazione di cibi, sia per numero che per varietà, e la rigidità nella preferenza degli alimenti in base alla loro consistenza e/o colore e/o temperatura, odore, marca o modalità di presentazione al piatto; spesso si associano a tale evitamento lo

svolgimento di specifici rituali a tavola o la neofobia, ovvero il rifiuto di nuovi alimenti (Esposito et al., 2023).

La diagnosi differenziale deve essere sicuramente posta con una fisiologica fase di selettività alimentare che può interessare alcune fasi dello sviluppo, né con il disturbo evitante/restrittivo dell'assunzione di cibo (ARFID). Tali condizioni però possono sovrapporsi clinicamente, portando a un peggioramento delle conseguenze cliniche derivanti, ovvero: carenze nutrizionali o squilibri energetici, scarsa crescita, disturbi gastrointestinali e una difficoltà familiare nella gestione del bambino al momento dei pasti, il che comporta un alto carico di stress per le figure di accudimento con riduzione della qualità della vita (Sader et al., 2025).

La genesi è multifattoriale, riguardando verosimilmente sia la sfera sensoriale (con una iper- o iposensibilità e modalità di integrazione sensoriali differenti), sia del cognitivo (rigidità e preferenza per routine più stabili) infine la sfera motoria (presenza di difficoltà oro-motorie o prassiche). Inoltre il condizionamento ambientale, con l'apprendimento di risposte di fuga o di mantenimento a seguito della reazione dei caregiver possono accentuare l'espressione del disturbo (Love et al., 2024).

In letteratura gli interventi con maggiori probabilità di successo combinano esposizione graduale e avvicinamento progressivo alle proprietà dei cibi, educazione nutrizionale, adattamenti sensoriali, rinforzo differenziale di accettazione e dei progressi minimi e coinvolgimento in prima persona delle figure di accudimento (parent-mediated) da attuare sia in ambiente domestico sia in quello scolastico (Simeon et al., 2025).

Per tale motivo nasce all'interno dell'UOC Disturbi dello Spettro Autistico dell'ASP di Palermo, il progetto "Play&Food" (Quatrosi et al., 2025), un programma multidisciplinare dove il gioco diventa un tramite per la desensibilizzazione sensoriale che ha come obiettivo imparare a variegare la propria dieta sia in termini qualitativi sia quantitativi. Il programma prevede delle sessioni di training genitoriali e un monitoraggio attivo dei risultati, con lo scopo di migliorare sia gli apporti nutrizionali dei bambini sia il benessere delle famiglie.

Progetto "Prendersi cura di chi si prende cura" – Percorsi di gruppo per la gestione dello stress dei genitori di minori con autismo

Premessa

Il presente progetto di ricerca-intervento, presentato e avviato nel corso del 2025 all'interno dell'UOC Disturbi dello Spettro Autistico dell'ASP di Palermo (Fiorica et al., 2025) intende

esaminare l'efficacia di un programma di trattamento integrato di gruppo per genitori con figli che ricevono una diagnosi di Disturbi dello Spettro Autistico (ASD).

Tale programma, che prevede anche l'utilizzo della telemedicina, ha la finalità di:

- prevenire lo sviluppo di problematiche legate alla salute mentale nei genitori a seguito dello stress post traumatico sperimentato con la comunicazione di diagnosi di ASD del proprio figlio
- favorire un processo di adattamento alle nuove strategie richieste per prendersi cura di un figlio con ASD che, necessariamente, incideranno sullo stile di vita familiare.
- promuovere l'umanizzazione dell'assistenza individuando specifici fattori di rischio e di protezione per sostenere i familiari sostenendoli accompagnandoli verso una più consapevole compliance ai trattamenti

Si attende che tale progettualità possa incidere sul benessere psicologico dei genitori, del bambino e dell'intero sistema familiare. In un'ottica di azione di sistema, inoltre, si attende che il presente progetto di ricerca possa promuovere lo sviluppo, nel tempo, di una partecipazione più consapevole dei genitori nel percorso di valutazione diagnostica e di trattamenti riabilitativi del proprio figlio/a presso il servizio sanitario.

Contesto

Il vissuto dei genitori in risposta alla diagnosi di ASD di un figlio comporta livelli di stress e di ansia più elevati rispetto a genitori di bambini con sviluppo tipico ed è fortemente condizionato da alcuni variabili quali le manifestazioni fenotipiche del disturbo, la storia familiare, la cultura di origine, il modo di concepire la relazione con il figlio, le aspettative di guarigione.

A tal riguardo, l'ASD è un disturbo del neurosviluppo caratterizzato da manifestazioni fenotipiche estremamente eterogenee, che riguardano non solo i sintomi core della condizione (difficoltà sociorelazionali e comunicative e interessi ristretti e comportamenti ripetitivi), ma anche altre aree del funzionamento quali ad esempio l'imitazione, le abilità quotidiane, i comportamenti disfunzionali, la selettività alimentare, la rigidità cognitiva, la sensorialità.

Pertanto, le richieste di cura e accudimento a carico del genitore sono maggiori se confrontate con i genitori di bambini a sviluppo neurotipico; fin dalla prima infanzia, esse possono mettere in crisi il senso di autoefficacia genitoriale ed incidere appesantendo la qualità del legame genitore-bambino.

Gli studi presenti in letteratura sottolineano l'importanza della prevenzione delle forme di disagio psicologico a cui possono andare incontro i genitori con un figlio con ASD, alla luce di diversi fattori di rischio.

Nello specifico, l'accesso ai servizi sanitari espone inevitabilmente queste famiglie ad un notevole *stress* ed in particolare, diversi studi qualitativi evidenziano come la fase della comunicazione della diagnosi di ASD venga descritta dai genitori come un momento ad alto impatto emotivo.

Essa comporta, infatti, un vissuto di "perdita" di natura traumatica caratterizzato da reazioni peritraumatiche di incredulità, angoscia e sentimenti di disperazione ed impotenza (Caiazzo et al., 2021), dovute ad una situazione nuova e inaspettata per la quale non possiedono ancora efficaci strategie di *coping*. I genitori, infatti, fanno i conti con il "ridimensionamento" dell'immagine del figlio desiderato e delle loro aspettative per il futuro e, al contempo, sono chiamati ad imparare a gestire una nuova realtà perseguendo obiettivi adeguati al funzionamento del proprio figlio.

A fronte della natura fortemente impattante di questa diagnosi, essi hanno raramente il tempo per elaborare quello che è avvenuto poiché i bisogni di cura sia del figlio con autismo, sia degli altri figli, prendono il sopravvento. Il sistema di accudimento subisce delle modifiche in termini di iperinvestimento genitoriale e può, talvolta, anche disorganizzarsi al punto tale che i genitori vivono un'estrema fatica nella gestione quotidiana del figlio (Midence & O'Neill, 2005).

Questi specifici effetti di *caregiving* sull'equilibrio familiare, oltre ad avere notevoli ricadute sul piano della coppia, hanno poi a cascata ripercussioni su tutto il sistema trigenerazionale della famiglia coinvolta, in quanto i genitori si ritroveranno a fare i conti con aspettative, ruoli sociali e schemi di accudimento tutti da ricostruire. Vi sono poi ulteriori fattori di stress socio-ambientale che possono esporre i caregiver al rischio di sviluppare forme di disagio psichico e problematiche legate alla salute mentale rispetto alla popolazione di genitori di bambini con sviluppo neurotipico.

L'UOC Disturbi dello Spettro Autistico accoglie, infatti, gli utenti dell'intero territorio della provincia di Palermo, comprese le isole minori (Lampedusa, Linosa e Ustica); per tale ragione alcune delle famiglie possono sperimentare ulteriori fonti di stress dovute a specifiche difficoltà di engagement nei servizi sanitari, quali ad esempio:

1. le famiglie che vivono nei piccoli centri e con difficoltà socio-economiche che possono incontrare alcuni ostacoli nell'accesso ai servizi legati alla distanza dalla UOC o dai centri riabilitativi; queste famiglie possono presentare nel tempo meno possibilità di cura in termini di adesione e compliance ai programmi riabilitativi

2. le famiglie di origine straniera in cui i genitori non parlano adeguatamente la lingua italiana, le quali presentano spesso una limitata alfabetizzazione sanitaria, una storia di difficoltà di accesso ai servizi e una diagnosi di ASD che viene ricevuta, a volte, in età più avanzata rispetto ai bambini autoctoni; spesso questa popolazione di genitori presenta una scarsa adesione ai programmi di Parent Training, poiché condizionata anche da incomprensioni circa le pratiche educative e socio-comunicative che potrebbero essere utili al figlio/a, a causa della diversa “cultura di cura” del loro contesto di provenienza.

Nell’insieme, gli elementi sopra descritti appaiono, dunque, confermare quanto mostrato dagli studi presenti in letteratura. I genitori di un minore con ADS sono maggiormente esposti allo sviluppo nel tempo di patologie e disagio psicologico, rispetto alla popolazione di genitori di bambini con sviluppo neurotipico, come, ad esempio, disturbi dell’adattamento, disturbi d’ansia o depressione e disturbo post traumatico da stress(Hwang et al., 2015).

Definizione del problema di ricerca e del quadro teorico

Il presente studio intende mettere al centro i vissuti e i bisogni che sperimentano i genitori impegnati nel prendersi cura di un bambino con ASD, riconoscendoli come i primi *care-askers*. Essi sono, infatti, portatori

di una domanda di aiuto che può non essere sufficientemente accolta ed elaborata nel corso della loro esperienza presso i servizi sanitari.

In particolare, nel periodo successivo alla comunicazione della diagnosi può, talvolta, configurarsi per i genitori un disturbo post-traumatico da *stress* con la presenza di sintomi intrusivi, di evitamento e di iperattivazione emotiva. Secondo Solomon e George (*Disorganized attachment and caregiving*, 2011), la non elaborazione della diagnosi rappresenta un fattore di rischio anche per l’andamento del bambino, in quanto i genitori potrebbero mettere in atto nella relazione con il proprio figlio condotte di ritiro o di ipercoinvolgimento, legate alla presenza di strategie disfunzionali di *coping* con cui i genitori cercano di far fronte a sintomi post traumatici di evitamento e di *iper arousal*.

Le emozioni non espresse di angoscia e rabbia, associate al materiale traumatico, richiedono al genitore energia per essere controllate e ciò può far diminuire le risorse a disposizione per gestire diverse situazioni quotidiane fonte di riattivazione traumatica quali, ad esempio, la manifestazione di comportamenti problema o il mancato raggiungimento di alcuni snodi evolutivi da parte del figlio/a.

A tal riguardo, le Linee Guida nazionali dell'Istituto Superiore di Sanità del 2011 inseriscono gli interventi mediati dai genitori (come il Parent Training) all'interno dei trattamenti raccomandati per i bambini e adolescenti con disturbi dello spettro autistico: il Parent Training è quindi da considerarsi un intervento di prima scelta in quanto:

- aiuta le famiglie a interagire con i loro figli, favorendo la generalizzazione degli apprendimenti;
- rende più efficaci le terapie del bambino, promuovendo lo sviluppo e il mantenimento di comportamenti funzionali.

Tuttavia, la necessità di un'integrazione di interventi rivolti ai caregiver che utilizzino anche approcci diversi dal Parent Training, nasce dalla constatazione che tale intervento ha come obiettivo principale il lavoro, diretto o indiretto, sulla persona con ASD.

A tal riguardo, si ipotizza che i genitori che presentano forme di vulnerabilità psicologica e socio-ambientale, potrebbero non beneficiare in prima battuta di un intervento di parent training; ciò in quanto l'efficacia di tale programma, nel medio e lungo periodo, potrebbe essere compromessa dalla presenza di vissuti non elaborati in relazione all'accettazione della diagnosi dei figli ed al vissuto di perdita che essa comporta (Caiazza et al., 2021; Dondi, 2008).

In particolare, per questi genitori lo psicologo potrebbe essere visto come "l'esperto" che detiene la soluzione giusta, rischiando di alimentare il concetto della "superiorità" dell'operatore; l'idea che il genitore non riesca ad applicare le strategie proposte dall'operatore può, pertanto, rappresentare un'ulteriore fonte di stress, alimentando un senso di frustrazione a cui far fronte e conseguenti meccanismi di ipercoinvolgimento o di evitamento.

Affinché l'elaborazione della diagnosi e della prognosi del proprio figlio non assorba energie emotive e mentali che, invece, potrebbero essere utilizzate per le sfide quotidiane relative all'accudimento e all'educazione del bambino e per migliorare la compliance ai trattamenti, si è pensato di promuovere un intervento di gruppo volto a sostenere il processo di accettazione della diagnosi ed a favorire la risoluzione dell'evento traumatico.

Pertanto, nel presente progetto pilota si ritiene opportuno introdurre un intervento che, basandosi su un approccio integrato, prevederà l'utilizzo del protocollo EMDR di gruppo, riconosciuto come trattamento efficace per la cura dei disturbi correlati al trauma dal Ministero della Salute nel 2003, dall'American Psychiatric Association (2004), dall'International Society for Traumatic Stress Studies (2010).

L'EMDR è un approccio terapeutico che tratta i disturbi legati direttamente a esperienze particolarmente stressanti, lavorando sia su un piano cognitivo, sia su un piano emotivo e

corporeo, attraverso una metodologia che utilizza i movimenti oculari o altre forme di stimolazione alternata destro/sinistra. Esso si basa sul modello di elaborazione adattiva dell'informazione (AIP) (Shapiro, 2001) secondo cui l'evento traumatico vissuto dal soggetto è immagazzinato in memoria insieme alle emozioni, percezioni, cognizioni e sensazioni fisiche disturbanti che hanno caratterizzato quel momento. Tutte queste informazioni immagazzinate in modo disfunzionale, restano "congelate" all'interno delle reti neurali e non possono essere elaborate, non mettendosi in connessione con le altre reti; pertanto, esse continuano a provocare disagio nel soggetto fino a portare all'insorgenza di disturbi psicologici.

L'obiettivo dell'EMDR è quello di affrontare i ricordi traumatici relativi alla diagnosi e individuare gli stimoli riattivatori per favorire e ripristinare il naturale processo di elaborazione adattiva delle informazioni presenti in memoria circa l'evento traumatico per gestire le emozioni dolorose (rabbia, senso di colpa, paura, tristezza e vergogna), giungendo a una risoluzione adattiva attraverso la creazione di nuove connessioni più funzionali.

Una volta avvenuto ciò, il paziente migliora la sensazione di poter padroneggiare le sensazioni angoscienti e può vedere l'evento disturbante e sé stesso da una nuova prospettiva.

2. Materiali e metodi

La qualità della vita nei siblings di individui autistici

Le scoping review sono considerate un approccio valido per sintetizzare le prove sanitarie, soprattutto quando non è possibile intraprendere un approccio sistematico (K. Davis et al., 2009). Una scoping review può essere utile quando ci sono lacune nella letteratura scientifica esistente: infatti, aiuta a identificare queste ultime e ad esaminare ciò che è stato trovato attraverso l'analisi dell'attività di ricerca degli esperti (Levac et al., 2010). Per questo motivo, il gruppo di ricerca ha scelto di adottare l'approccio basato sull'evidenza di Khalil et al. per le scoping review, basato sul quadro metodologico di Arksey e O'Malley (Arksey & O'Malley, 2005a; Khalil et al., 2016a). Per riportare il processo e i risultati sono stati utilizzati gli elementi di segnalazione preferiti per le revisioni sistematiche e le linee guida per l'estensione delle meta-analisi per le revisioni di scoping (PRISMA-ScR).

Domande di ricerca

Nella revisione si è cercato di rispondere alle seguenti domande:

1. In che modo l'autismo influisce sulla qualità della vita dei fratelli non autistici di individui autistici?
2. La QoL dei fratelli di persone autistiche differisce tra le diverse fasce d'età (infanzia, adolescenza, età adulta)?
3. Sono stati utilizzati strumenti specificamente convalidati per valutare la qualità della vita dei fratelli non autistici di individui autistici? In alternativa, quali metodi sono stati utilizzati?

Strategia di ricerca

Per la presente scoping review, abbiamo consultato tre fonti di database di letteratura peer-review, vale a dire PubMed/MEDLINE, Scopus ed ERIC. La ricerca bibliografica è stata condotta il 1° luglio 2022 combinando parole di testo libero e intestazioni di argomenti medici (MeSH). La strategia di ricerca consisteva in una combinazione di termini generali sull'autismo, termini QoL e la condizione di essere un fratello. La seguente stringa di ricerca è stata infine utilizzata ai fini dello studio:

((("Autism Spectrum Disorder" OR ASD OR "Autism Spectrum" OR Autism) AND ("Quality of life" OR QoL OR "Life Quality" OR "Health-Related Quality of Life" OR "Health Related Quality of Life" OR HRQoL)) AND (Sibling* OR Brothers OR Sisters))*

Selezione degli studi

La stringa di ricerca ha permesso agli autori di identificare 136 articoli di ricerca, ridotti a 96 dopo la rimozione dei duplicati. I duplicati sono stati rimossi a seguito della versione 6.0.10 di Zotero.

I criteri di inclusione sono stati stabiliti con lo scopo di selezionare rapporti sottoposti a revisione paritaria che valutano la qualità della vita dei fratelli non autistici di persone autistiche. Gli autori hanno incluso ogni articolo:

1. Scritto in lingua inglese;
2. Valutazione della qualità della vita dei fratelli di individui autistici;
3. In cui è stato somministrato un questionario validato dalla QoL o, in alternativa, un questionario che indagava aspetti specifici della QoL.

I criteri di inclusione sono stati applicati sia nella fase di screening che in quella di ammissibilità. Nella fase di screening, i criteri di inclusione sono stati applicati al titolo e all'abstract di ogni articolo identificato, mentre durante la fase di ammissibilità sono stati applicati al testo completo degli articoli selezionati.

Sono stati esclusi studi in cui non sono stati menzionati o applicati né strumenti per la qualità della vita né informazioni specifiche per fratelli non autistici. È stato escluso dalla scoping review ogni articolo non scritto in lingua inglese, così come tutte le recensioni, i commenti, i capitoli di libri, i casi clinici e gli studi che adottano un disegno di ricerca qualitativa.

Rappresentazione dei dati

Un metodo "analitico descrittivo" è stato utilizzato per estrarre tutte le informazioni rilevanti, secondo il suggerimento del processo di Arksey e O'Malley (Arksey & O'Malley, 2005a). Nel dettaglio, da ogni articolo, abbiamo raccolto: 1. Il primo autore dell'articolo e relativo riferimento; 2. Il titolo dell'articolo; 3. L'anno di pubblicazione; 4. Il paese in cui è stato condotto lo studio; 5. La progettazione dello studio; 6. Lo scopo dello studio; 7. Il numero dei partecipanti; 8. La fascia d'età; 9. Gli strumenti per la qualità della vita; 10. Il tipo di convenuto; 11. I risultati; 12. I risultati principali.

Caratteristiche cranio-facciali nel disturbo dello spettro autistico

Per questa revisione, il gruppo di ricerca ha utilizzato i criteri PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for scoping reviews) per documentare accuratamente la metodologia e i risultati dello studio (Tricco et al., 2018).

Domande di ricerca

Si è cercato di affrontare eventuali preoccupazioni derivanti dalle lacune identificate nella suddetta area di studio. Soprattutto:

1. È possibile identificare un fenotipo facciale associato all'ASD?
2. In che modo il fenotipo facciale contribuisce alla nostra comprensione dello sviluppo cerebrale nell'ASD?
3. Le caratteristiche cranio-facciali potrebbero predire le caratteristiche comportamentali nei soggetti con ASD?

Strategia di ricerca

Nel condurre questa revisione, sono state consultate tre fonti di database di letteratura peer-reviewed: PubMed/MEDLINE, Scopus ed ERIC. La ricerca di revisione della letteratura è stata condotta combinando termini a testo libero e intestazioni di argomenti medici (MeSH) il 9 marzo 2023. La strategia di ricerca consisteva sia in frasi specifiche per l'ASD che in frasi specifiche per le caratteristiche del viso. Successivamente, ogni termine è stato collegato utilizzando gli operatori booleani "AND" e "OR", ottenendo la seguente stringa di ricerca:

((“Autism Spectrum Disorder” OR autism OR ASD OR “Autism Spectrum”) AND (“facial morphology” OR “facial phenotype”))

Selezione dello studio

La query di ricerca ha permesso agli autori di identificare un totale di 553 articoli di ricerca, che sono stati poi ridotti a 518 dopo aver eliminato eventuali duplicati. La versione 1.13 di Mendeley ha facilitato la rimozione dei duplicati.

I criteri di inclusione, implementati sia durante le fasi di screening che di ammissibilità, sono stati sviluppati specificamente per identificare studi sottoposti a revisione paritaria che valutano le caratteristiche facciali di individui con diagnosi di ASD essenziale. Durante la fase di screening, i criteri di inclusione sono stati utilizzati per valutare il titolo e l'abstract di ogni articolo identificato. Successivamente, durante la fase di ammissibilità, sono stati applicati i criteri di inclusione ai testi integrali degli articoli che hanno completato con successo lo screening.

Sono stati esclusi gli studi che non riportavano o utilizzavano tratti facciali o informazioni specifiche sull'ASD. La revisione dell'ambito ha escluso gli articoli che non sono stati scritti in inglese, nonché le recensioni, le note, i capitoli di libri, i documenti di conferenze, i sondaggi brevi, i casi clinici e gli studi che hanno applicato un approccio di ricerca qualitativa.

Criteri di inclusione:

1. Articoli originali.
2. Studi che valutano le caratteristiche cranio-facciali in individui con ASD.
3. Valutazione clinica di individui con ASD.
4. Valutazione metodologica delle caratteristiche cranio-facciali.
5. Scritto in lingua inglese.

Criteri di esclusione:

1. Studi che non hanno analizzato le caratteristiche cranio-facciali.
2. Studi che non sono stati condotti su individui con ASD.
3. Non è stato condotto alcun esame clinico dei partecipanti.
4. Le caratteristiche cranio-facciali non vengono valutate.
5. Non scritto in lingua inglese.
6. Ricerche specifiche su malattie o mutazioni genetiche.
7. Studi che si sono concentrati specificamente sull'esposizione prenatale all'alcol.
8. Brevi indagini, recensioni, capitoli di libri, appunti e documenti di conferenze.

Rappresentazione dei dati

È stato impiegato approccio "analitico descrittivo" per raccogliere tutti i dati rilevanti (Arksey & O'Malley, 2005a). In particolare, ogni articolo ha fornito i seguenti dati: (1) il primo autore dell'articolo e la relativa citazione; (2) il titolo dell'articolo; (3) anno di pubblicazione; (4) il paese in cui è stata condotta la ricerca; (5) progettazione della ricerca; (6) obiettivi dello studio; (7) numero di partecipazione; (8) fascia d'età; (9) etnia; (10) abbinamento; (11) strumenti di valutazione per l'autismo; (12) esclusione di sindromi distinte; (13) metodi e misurazioni; (14) aree valutate e (15) principali risultati.

Utilizzando lo strumento Quality Assessment for Diverse Studies (QuADS), una versione rivista dello strumento Quality Assessment Tool for Studies with Diverse Design, è stata valutata la qualità di ogni articolo identificato (Harrison et al., 2021). Ogni criterio è valutato su una scala a 4 punti che va da 0 a 3, dove 0 rappresenta nessuna menzione del criterio, 1 rappresenta una menzione/descrizione generale, 2 rappresenta una buona descrizione/analisi e 3 rappresenta un'analisi approfondita dell'elemento. Di conseguenza, il punteggio totale per ogni articolo variava da 0 a 39; Più alto è il punteggio, maggiore è la qualità dell'articolo.

Qualità della vita nelle madri di bambini con ADHD

È stata seguita una metodologia di scoping review per esplorare e riassumere ampiamente questa area di ricerca emergente (K. Davis et al., 2009; Khalil et al., 2016b). Si è aderito al quadro stabilito da Arksey e O'Malley (2005), che comprende la determinazione di un ambito specifico e le domande di ricerca, la conduzione di una ricerca completa in letteratura, la selezione di studi pertinenti, la creazione di grafici dei dati e la raccolta e la segnalazione dei risultati (Arksey & O'Malley, 2005b). Sono state consultate le linee guida del Joanna Briggs Institute (JBI) per le revisioni dell'ambito e abbiamo aderito agli elementi di segnalazione preferiti per le revisioni sistematiche e all'estensione delle meta-analisi per le revisioni dell'ambito (PRISMA-ScR) per la rendicontazione trasparente (Peters et al., 2020, 2022; Tricco et al., 2018).

Domande di ricerca

Questa revisione è stata guidata da due domande di ricerca principali:

1. In che modo avere un figlio con ADHD influisce sulla qualità della vita delle madri (o delle principali caregiver) rispetto alle madri di bambini senza ADHD?
2. Quali fattori (legati al bambino, ai genitori e contestuali) influenzano o predicono la qualità della vita di queste madri?

Attraverso queste domande, si è cercato di catturare sia l'impatto complessivo della cura di un bambino con ADHD sulla QoL materna sia i determinanti specifici che potrebbero esacerbare o mitigare tale impatto.

Strategia di ricerca

È stata eseguita una revisione completa della letteratura su tre database elettronici: PubMed, Scopus ed ERIC. La ricerca è stata condotta nel giugno 2025 per garantirne la pertinenza. Il gruppo di ricerca ha selezionato termini di ricerca che combinavano concetti di ADHD, qualità della vita e genitori/madri, adottando filtri per gli anni di pubblicazione che vanno dal 2015 al 2025. La seguente stringa di ricerca è stata infine utilizzata ai fini dello studio:

("Attention Deficit Disorder with Hyperactivit" OR ADHD) AND ("quality of life*") AND ("mother*" OR "parent*" OR "caregiver*") AND ("adolescent*" OR "child*")*

Selezione dello studio

Tutti i riferimenti recuperati sono stati esportati in un gestore di riferimenti (Zotero) e i duplicati sono stati rimossi. I titoli e gli abstract dei restanti record unici sono stati esaminati in base a criteri di inclusione predefiniti. Sono stati inclusi studi empirici sottoposti a revisione paritaria (di qualsiasi disegno quantitativo, esclusi gli studi solo qualitativi) che soddisfacevano i seguenti criteri:

1. Popolazione: madri o caregiver primari di bambini/adolescenti (circa 6-18 anni) con diagnosi di ADHD. Sono stati esclusi gli studi che non riportavano specificamente i risultati per le madri o che si concentravano su membri della famiglia più ampi senza isolare i risultati riguardanti le madri di bambini con ADHD.
2. Concetto: lo studio ha valutato quantitativamente la qualità della vita del genitore, utilizzando uno strumento di QoL convalidato o una misura quantitativa della QoL correlata al benessere/salute. Sono stati esclusi gli studi che hanno esaminato solo gli esiti dei bambini o concetti non correlati (ad esempio, le pratiche genitoriali o l'efficacia del trattamento dei bambini).
3. Contesto: qualsiasi paese/ambiente era idoneo. Sono stati inclusi sia campioni di comunità che clinici. Sono state escluse la letteratura non sottoposta a revisione paritaria (tesi, abstract di conferenze) e altri articoli di revisione o documenti di opinione.

Nella fase di screening, se la rilevanza dell'abstract era incerta, il riferimento è stato mantenuto per la revisione full-text. Gli articoli full-text sono stati quindi ottenuti e valutati in dettaglio da due revisori in base a tutti i criteri. Sono state documentate le ragioni

dell'esclusione dal full-text (ad esempio, non ha misurato la QoL dei genitori, non si è concentrato sull'ADHD, il disegno qualitativo e la dimensione del campione è troppo piccola). Come ulteriore criterio di ammissibilità per migliorare la robustezza metodologica, abbiamo richiesto che gli studi avessero una dimensione del campione di almeno 90 partecipanti (questa soglia è stata scelta per escludere studi su campioni molto piccoli che potrebbero avere una generalizzabilità o una potenza statistica limitate). Eventuali ambiguità nella selezione sono state discusse con un secondo revisore (autore senior) fino al raggiungimento del consenso. La Figura 1 presenta il diagramma di flusso di selezione. In totale, su 474 record unici inizialmente identificati, 25 articoli sono stati esaminati per intero, 17 sono stati esclusi e 8 hanno soddisfatto tutti i criteri. Un altro studio è stato aggiunto tramite l'estrazione di riferimento, ottenendo 8 studi inclusi.

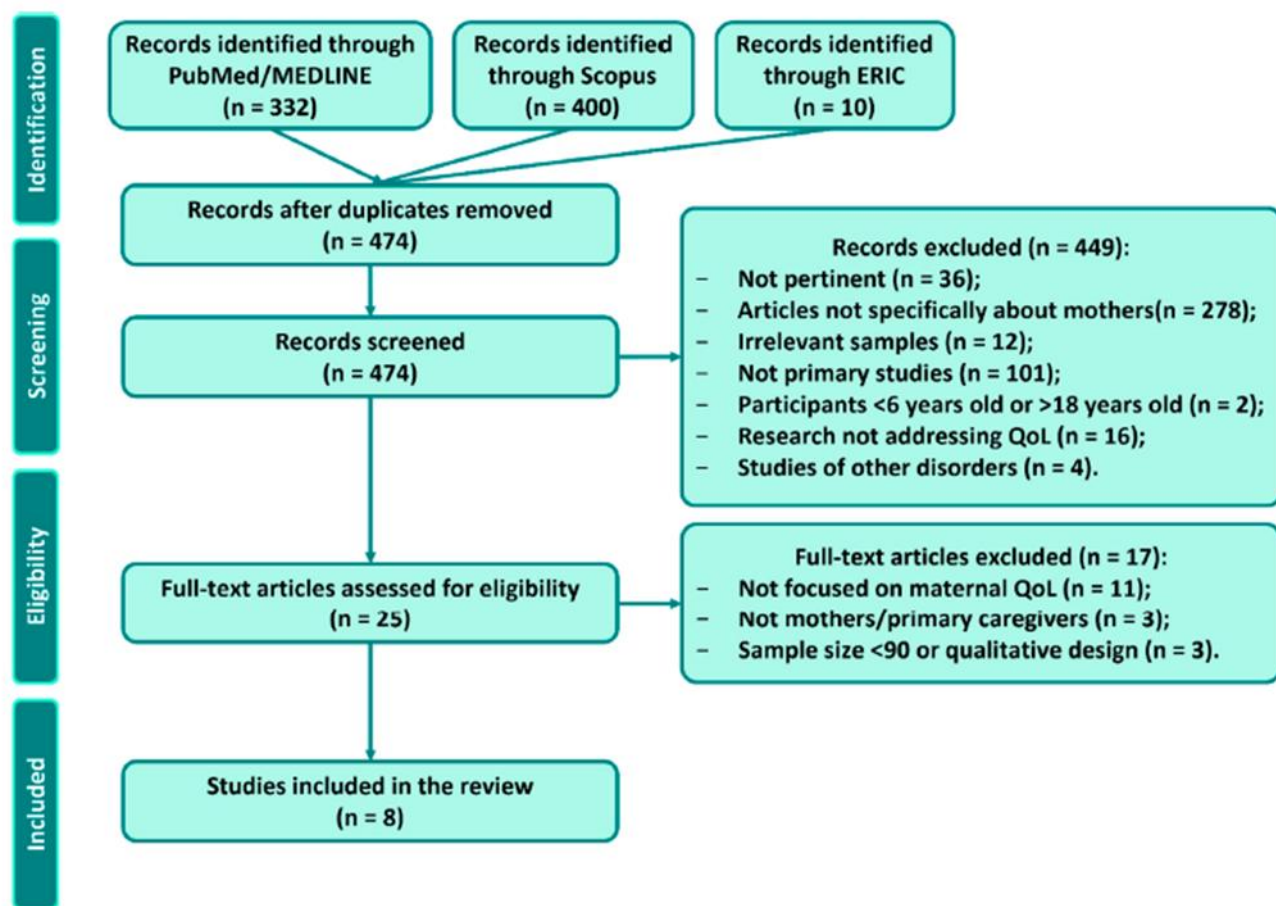


Figura 1. Diagramma di flusso che rappresenta il diagramma di flusso PRISMA dello screening e della selezione degli studi.

Progetto “Play & Food”

Il programma “Play & Food” è un progetto multidisciplinare volto a ridurre i comportamenti di selettività alimentare frequentemente osservati nei bambini con autismo e contestualmente alleviare lo stress familiare associato al momento dei pasti, attivato presso l’UOC Disturbi dello Spettro Autistico dell’ASP di Palermo. Sono stati arruolati bambini con diagnosi di ASD (range di età ~3-10 anni) che presentavano grave selettività alimentare (diete estremamente limitate per varietà di alimenti, rifiuto di intere categorie di cibo, ecc.). Il progetto ha previsto il coinvolgimento attivo delle famiglie: per ogni bambino partecipante, almeno un genitore ha preso parte agli interventi. L’intervento si è articolato in più fasi: inizialmente, 3-4 incontri psicoeducativi plenari rivolti ai genitori, condotti da professionisti (psicologo del comportamento, nutrizionista, logopedista, terapeuta neuropsicomotorio) per fornire informazioni su educazione alimentare, strategie comportamentali per gestire il rifiuto del cibo, tecniche per ridurre l’ansia genitoriale e supporto reciproco tra famiglie. Successivamente, i bambini con ASD sono stati coinvolti in laboratori sensoriali ludico-nutrizionali in piccoli gruppi (2-3 bambini per sessione) insieme ai loro genitori e guidati dai terapisti: qui, in un contesto giocoso, i bambini sono stati incoraggiati ad esplorare cibi nuovi attraverso i sensi (toccare consistenze, annusare aromi, osservare colori e forme) senza pressioni a mangiare immediatamente. I genitori venivano istruiti a modellare comportamenti positivi (ad esempio assaggiare loro stessi il cibo in modo visibile, mostrare approvazione) e ad utilizzare rinforzi positivi per ogni piccola approssimazione del bambino verso l’accettazione del cibo (anche solo toccarlo o avvicinarlo alle labbra all’inizio). Infine, il programma prevedeva sessioni di follow-up: incontri di gruppo per genitori senza bambini, in cui veniva fatto il punto sui progressi a casa, condivisi video girati dai genitori durante i pasti domestici e analizzati dai terapisti (video feedback), e aggiustate le strategie personalizzate. Per valutare l’efficacia dell’intervento “Play & Food” sono stati raccolti dati pre e post-intervento. In particolare: i genitori hanno compilato un diario alimentare del bambino e lo strumento di misura *Brief Autism Mealtime Behavior* (BAMBI) (Lamboglia et al., 2023) per una settimana prima e dopo il programma, registrando la varietà di cibi accettati e i comportamenti di rifiuto.

Tutti i genitori dei bambini coinvolti hanno firmato un consenso informato e informativa sulla privacy, dopo essere stati opportunamente informati sulle caratteristiche e finalità del progetto.

Progetto “Prendersi cura di chi si prende cura”

Obiettivi

In considerazione del numero di pazienti provenienti da tutta la provincia che afferisce ai controlli ambulatoriali, della presenza di molte famiglie straniere e al fine di contribuire a una maggiore consapevolezza per i genitori, il progetto promuove un intervento integrato per il supporto alla genitorialità basato sull'evidenza, per il miglioramento della qualità della vita dei caregiver e dei loro figli.

Tale Intervento ha la finalità di:

- conoscere le principali difficoltà che i familiari affrontano anche in rapporto alla relazione con il Sistema Sanitario;
- ridurre lo stress genitoriale promuovendo il benessere psicologico
- migliorare le competenze relazionali e comunicative nella diade genitore-bambino utili ad affrontare le sfide quotidiane legate alla gestione dell'autismo;
- sviluppare il prototipo di un nuovo servizio e valutarne i risultati ottenuti, ampliando le prestazioni fornite alle famiglie rendendo il lavoro più agile.

Target

Genitori di bambini che ricevono prima diagnosi di ASD livello di gravità 1 e 2 presso la UOC Disturbi dello Spettro Autistico negli ultimi 6 mesi.

Per rendere i gruppi omogenei essi sono composti da 12 partecipanti ciascuno, suddivisi secondo le seguenti fasce d'età dei figli:

- Gruppo IO SCOPRO: 3-6
- Gruppo: IO IMPARO 7- 11
- Gruppo: IO e GLI ALTRI 12-17

Tutti i genitori coinvolti hanno firmato un consenso informato e informativa sulla privacy, dopo essere stati opportunamente informati sulle caratteristiche e finalità del progetto.

Metodologia

Al fine di massimizzare l'efficacia dell'intervento rispondendo al bacino di utenza proveniente dalla provincia e di fornire, al contempo, soluzioni il più possibile vicine alle famiglie, si fa ricorso ad una metodologia che privilegerà l'integrazione:

- di interventi di gruppo in grado di proporre una soluzione più economica rispetto al supporto individuale; tale dimensione percepita, spesso, come meno stigmatizzante da alcune famiglie si ipotizza sia in grado di stimolare sostegno sociale tra pari
- di strumenti di *telecare* propri della telemedicina che consentono di superare le barriere logistiche e migliorare l'accesso alle cure specialistiche, riducendo i costi e il tempo necessari per le visite.

Nello specifico il percorso di gruppo si sviluppa:

- in n. 8 incontri a cadenza quindicinale della durata di 120 minuti ciascuno;
- in n. 1 incontro di follow-up a tre mesi dalla conclusione del percorso.

Tutti gli incontri vengono svolti la mattina dalle 9,30 alle 11,30 durante l'orario scolastico dei figli, al fine di promuovere una maggiore partecipazione dei genitori; sono condotti da n. 2 psicoterapeuti con formazione specifica nella terapia EMDR e prevedono una metodologia di intervento esperienziale, attraverso sessioni di:

- attività di psicoeducazione ed esercizi di consapevolezza
- protocollo EMDR di gruppo (Eye Movement Desensitization and Reprocessing), utilizzato in contesti d'emergenza per il trattamento del trauma e di problematiche legate allo stress traumatico
- lavoro di gruppo sulle dinamiche di coppia e familiari che vengono vissute con maggiore difficoltà.

Strumenti

Al fine di entrare in contatto con il maggior numero possibile di familiari, viene inizialmente utilizzato uno strumento di osservazione di tipo narrativo per facilitare nei familiari la ricostruzione, ove possibile, di un ricordo dell'esperienza dagli stessi vissuta in merito al processo di diagnosi di ASD del proprio figlio/a.

Pertanto, viene utilizzata la Reaction to Diagnosis Interview, intervista ai genitori di bambini con diagnosi di patologia ideata all'interno della cornice della Teoria dell'Attaccamento di John Bowlby; tale intervista indaga la capacità dei genitori di ricostruire i ricordi e le esperienze avvenute nel momento della comunicazione della diagnosi di ASD e come tali ricordi si correlano alla relazione genitore-figlio.

In merito alle misure di tipo quantitativo pre-post trattamento vengono, invece, utilizzati i seguenti questionari standardizzati:

- Impact of Event Scale Revised (IES-R): è un questionario self-report composto da 22 items che valuta lo stress soggettivo causato da un evento traumatico (Horowitz, Wilner e Alvarez, 1979). Al paziente viene chiesto di

indicare quanto frequentemente ha avuto una determinata difficoltà nel corso dell'ultima settimana legata alla presenza di un evento traumatico che ha identificato. Gli items sono valutati con una scala Likert da 0 (“per nulla”) a 4 (“estremamente”). Si produce un punteggio totale (da 0 a 88) e i punteggi per le sottoscale Intrusione, Evitamento e Iperarousal. In generale la IES-R non è usata per fare diagnosi di PTSD, sebbene alcuni cut-off per una diagnosi preliminare di PTSD siano stati citati in letteratura.

- Parenting Stress Index forma breve (PSI-4) (GIUNTI), questionario di 36 item che si basa sull'assunto che lo stress genitoriale sia frutto congiunto di determinate caratteristiche soggettive e di una serie di situazioni strettamente legate al ruolo di genitore. Il PSI-4 favorisce l'identificazione clinica di problematiche specifiche e di punti di forza in relazione al bambino, al genitore e al sistema familiare.

Queste informazioni possono essere usate al fine di valutare lo stress genitoriale in relazione ai comportamenti disfunzionali dei figli, e viene utilizzato sia per definire le priorità dell'intervento oltre che per la valutazione dell'esito.

3. Risultati

La qualità della vita nei siblings di individui autistici

La ricerca bibliografica

Come riportato in **Figura 2**, nella fase di identificazione, sono state rilevate complessivamente 136 schede attraverso le piattaforme di ricerca Scopus (81), PubMed/MEDLINE (47) ed ERIC (8); tra queste, c'erano 40 duplicati, che sono stati rimossi.

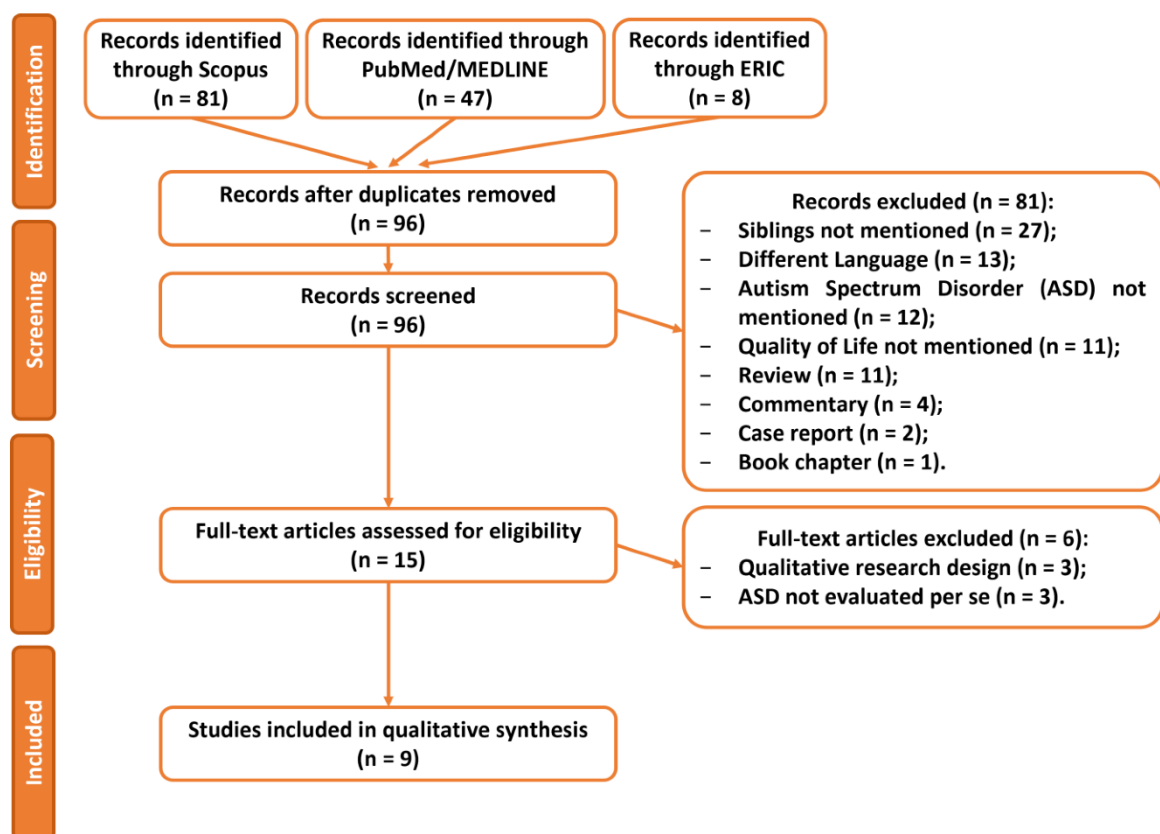


Figura 2. Diagramma di flusso che rappresenta il diagramma di flusso PRISMA dello screening e della selezione degli studi.

Dei 96 record rimanenti, 81 sono stati esclusi dopo la fase di screening per i seguenti motivi: 27 articoli non menzionavano alcuna relazione tra la persona autistica e un fratello (33%); 13 dischi non sono stati scritti in inglese (16%); 12 rapporti non hanno menzionato l'autismo (15%); 11 articoli non miravano a valutare la qualità della vita del loro campione (14%); I restanti 18 record erano recensioni (11; 14%), commenti (4; 5%), casi clinici (2; 2%) o capitoli di libri (1; 1%).

A questo punto, 15 articoli full-text sono stati valutati per l'ammissibilità e 6 di essi sono stati esclusi per i seguenti criteri: 3 erano studi qualitativi (50%) e i restanti 3 non hanno valutato l'onere dell'autismo di per sé (50%).

Al termine della fase di ammissibilità, 9 studi sono stati inclusi nella scoping review (J. Y. Chan & Lai, 2016; Esfahani et al., 2018; Garrido et al., 2020; Hastings & Petalas, 2014; Koukouriki & Soulis, 2020; Marciano & Scheuer, 2005; Orsmond et al., 2009; Tomeny et al., 2017; Vieira & Fernandes, 2013).

Caratteristiche degli studi inclusi

La tabella 4 riassume le caratteristiche dei nove articoli inclusi dai ricercatori. Complessivamente, 7/9 rapporti (78%) hanno adottato un disegno di studio caso-controllo (J. Y. Chan & Lai, 2016; Esfahani et al., 2018; Garrido et al., 2020; Hastings & Petalas, 2014; Koukouriki & Soulis, 2020; Marciano & Scheuer, 2005; Tomeny et al., 2017), mentre i restanti 2/9 articoli (22%) hanno deciso di eseguire uno studio trasversale (Orsmond et al., 2009; Vieira & Fernandes, 2013).

Per quanto riguarda il paese, 3/9 segnalazioni (33%) sono state effettuate in un paese europeo (in particolare, un articolo (11%) nel Regno Unito (Hastings & Petalas, 2014), un altro (11%) in Grecia (Koukouriki & Soulis, 2020) e l'ultimo (11%) in Spagna (Garrido et al., 2020)); 2/9 articoli (22%) sono stati condotti in Brasile (Marciano & Scheuer, 2005; Vieira & Fernandes, 2013); 2/9 registrazioni (22%) sono state effettuate negli Stati Uniti d'America (Orsmond et al., 2009; Tomeny et al., 2017); i restanti 2/9 studi (22%) sono stati condotti in Asia (vale a dire, un articolo (11%) in Cina (J. Y. Chan & Lai, 2016) e l'altro (11%) in Iran (Esfahani et al., 2018)).

Tutti gli articoli sono stati pubblicati dopo il 2000.

Articolo di riferimento	Titolo	Anno di pubblicazione	Paese	Disegno dello studio
Ferreira Marciano, A.R.	Qualità della vita nei fratelli di pazienti autistici	2004	Brasile	Caso-controllo
Orsmond, G.I.	Siblings di individui con disturbo dello spettro autistico: relazioni tra fratelli e benessere in adolescenza e in età adulta	2009	Stati Uniti d'America	Trasversale
Vieira, C.B.M.	Qualità della vita dei siblings di bambini inclusi nello spettro autistico	2012	Brasile	Trasversale
Hastings, R.P.	Problemi comportamentali auto-riferiti e qualità della relazione tra siblings di bambini con disturbo dello spettro autistico	2013	Regno Unito	Caso-controllo
Chan, J.Y.N.	Adattamento psicologico dei siblings di bambini con disturbo dello spettro autistico a Hong Kong	2016	Cina	Caso-controllo
Tomeny, T.S.	Qualità della relazione tra siblings ed esiti psicosociali tra siblings adulti di individui con disturbo dello spettro autistico e individui con disabilità intellettiva senza autismo	2017	Stati Uniti d'America	Caso-controllo
Esfahani, F.N.	Problemi internalizzanti ed esternalizzanti, quoziente di empatia e quoziente sistematizzante in siblings di età	2018	Iran	Caso-controllo

	compresa tra 4 e 11 anni di bambini con disturbo dello spettro autistico rispetto al gruppo di controllo			
Koukouriki, E.	Qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) e ansia auto-riferite tra i siblings greci in età scolare di individui con disturbi dello spettro autistico (ASD) in relazione alla salute mentale dei genitori e al supporto sociale	2020	Grecia	Caso-controllo
Garrido, D.	Siblings di bambini con disturbi dello spettro autistico: supporto sociale e qualità della vita familiare	2020	Spagna	Caso-controllo

Tabella 4. Caratteristiche dei nove articoli inclusi dai ricercatori.

La tabella 5 mostra tutte le informazioni rilevanti estrapolate da ciascun articolo incluso.

Articolo di riferimento	Scopo dello studio	N. di partecipanti	Fascia d'età	Strumenti	Tipologia di rispondente	Outcome	Principali risultati
Ferreira Marciano, A.R.	Valutare la qualità della vita (QoL) tra fratelli di persone autistiche	-Fratelli di individui autistici (Caso): 31- Fratelli di pazienti con disturbo specifico dell'articolazione	– Caso: 7-11 anni – Controllo: 7-11 anni	– Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé (AUQEI— Quality of Life of Children aged 4 to 12 years)	Self-report	– QoL	– La QoL dei casi compromessi – I punteggi dei casi erano significativamente inferiori alla QoL dei controlli

		del linguaggio (Controllo): 30					
Orsmond, G.I.	Indagare le relazioni tra fratelli e il benessere negli adolescenti e negli adulti con un fratello autistico	– Fratelli adolescenti di individui autistici: 56– Fratelli adulti di individui autistici: 142	– Adolescenti: 12-18 anni – Adulti: 19-55 anni	– Instrumental Involvement— Caregiving – Positive Affect Index (PAI) – Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)—8 scales from the COPE – Perceived Social Support Scales – Scales of Independent Behavior-Revised (SIB-R)	Self-report	– Coinvolgimento in attività condivise – Affetti positivi riportati – Benessere psicologico – Coping – Supporto sociale	– Stabilità nella vicinanza della relazione tra fratelli quando c'è un solo fratello autistico -Nessuna differenza di gruppo nei sintomi depressivi, in entrambi i gruppi assenti Gli adolescenti hanno utilizzato strategie di coping più focalizzate sulle emozioni rispetto agli adulti, che hanno utilizzato strategie di coping più focalizzate sui problemi – Gli adolescenti hanno riportato un maggiore sostegno sociale rispetto ai fratelli adulti – Le sorelle adulte di sorelle autistiche hanno mostrato un maggiore

							coinvolgimento nelle attività condivise rispetto ai fratelli adulti di sorelle autistiche
Vieira, C.B.M.	Valutare la QoL nei fratelli di bambini autistici	Fratelli di individui autistici: 21	16-30 anni	– World Health Organization Quality of Life (WHOQoL)-BREF questionnaire	Self-report	– QoL	– Il dominio dell'ambiente ha avuto i punteggi più bassi; era legato ai domini fisico e psicologico – La QoL auto-riferita per il campione analizzato non è risultata significativamente compromessa
Hastings, R.P.	Raccogliere auto-segnalazioni di fratelli sui loro problemi comportamentali e confrontare questi dati con un campione normativo di auto-segnalazione	-Fratelli di individui autistici (Caso): 94 -Bambini della popolazione generale (Controllo): 4228	– Caso: 7-17 anni – Controllo: 7-17 anni	– Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) – Sibling Relationship Questionnaire-Revised (SRQ-R)	Self-report e parent proxy-report	– Relazione tra sibling – Adattamento nei sibling	– Nessun aumento significativo dei problemi comportamentali ed emotivi tra fratelli di bambini autistici – Le relazioni tra fratelli possono essere associate ai problemi comportamentali del bambino autistico – Problemi comportamentali più elevati sono stati associati

							a livelli più bassi di calore/vicinanza e a un aumento del conflitto
Chan, J.Y.N.	Esplorare l'adattamento psicologico dei fratelli di bambini autistici	– Fratelli di individui autistici (Caso): 116 – Bambini della popolazione generale (Controllo)	– Caso: 6-18 anni – Controllo: 6-18 anni	– Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) – General Health Questionnaire (GHQ-12) – WHOQoL-BREF – General Functioning Scale (GFS) of the Family Assessment Device (FAD) – Sibling Stress Scale (SSS)	Self-report e parent proxy-reported	– QoL – Sibling adjustment – Sibling stress – Stress psicologico dei genitori – Funzionamento familiare	– I tassi di difficoltà totali erano più alti nei rapporti dei genitori di bambini autistici – L'adattamento dei fratelli era previsto dallo stress familiare – Diverse esperienze approvate erano indicative di una relazione stressante tra fratelli – Le valutazioni dei rapporti dei genitori non erano statisticamente diverse tra i due gruppi, ad eccezione di alcune preoccupazioni sulle relazioni tra pari e sui comportamenti prosociali tra fratelli di bambini autistici

Tomeny, T.S.	Valutare le relazioni tra fratelli adulti in famiglie di individui con disabilità dello sviluppo (DD)	– Fratelli di individui autistici (Caso): 45 – Fratelli di pazienti con disturbi dello sviluppo disability (ID) (Control): 37	– Caso: 18-62 anni – Controllo: 18-52 anni	– Depression, Anxiety, and Stress Scale (DASS) – Lifespan Sibling Relationship Scale (LSRS) – Satisfaction with Life Scale (SWLS)	Self-report	– Relazione tra sibling – Sibling stress – Sintomatologia depressive nei sibling – Ansia nei sibling – Sibling “life satisfaction” – Sibling “aid”	– I fratelli di persone autistiche hanno mostrato atteggiamenti meno positivi riguardo alla loro relazione con il fratello/sorella rispetto ai fratelli di persone con ID – I fratelli di individui autistici potrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare depressione e stress e, di conseguenza, potrebbero fornire meno supporto a causa di un minor numero di atteggiamenti positivi nelle relazioni tra fratelli
Esfahani, F.N.	Riconoscere i problemi di vivere con un fratello autistico per migliorare la loro qualità della vita	-Fratelli di individui autistici (Caso): 30 – Fratelli di pazienti con malattie croniche (Controllo): 30	– Caso: 4-11 anni – Controllo: 4-11 anni	– Gilliam Autism Rating Scale-Second Edition (GARS-2) – Empathizing-systemizing test – Child Behavior Checklist	Self-report	– Ansia tra fratelli – Depressione tra fratelli – Empatia tra fratelli – Problemi sociali tra fratelli	– Il comportamento aggressivo dei fratelli di individui autistici era significativamente più alto dello stesso item tra i fratelli di persone con malattia cronica

						– Comportamento aggressivo tra fratelli	– Il punteggio esternalizzante era significativamente più alto nel primo gruppo rispetto al gruppo di controllo – Le sorelle avevano punteggi più alti dei fratelli in termini di ansia e depressione, suggerendo atteggiamenti diversi tra femmine e maschi
Koukouriki, E.	Indagare su qualsiasi associazione tra la QoL correlata alla salute (HRQoL) o l'ansia dei fratelli e la salute psicologica dei genitori, il supporto sociale percepito e i principali fattori demografici	– Fratelli di individui autistici (Caso): 118 – Fratelli di bambini non autistici (Controllo): 115	– Caso: 8-18 anni – Controllo: 8-18 anni	– Health-Related QoL (KIDSCREEN-27) – State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC, A-Trait) – General Health Questionnaire (GHQ-28) – Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS)	Self-report e parent proxy-reported	– HRQoL – Ansia tra fratelli – Supporto sociale percepito dalla famiglia – Salute psicologica dei genitori	– Dopo aver controllato il sesso e l'età dei bambini, la HRQoL dei fratelli di individui autistici era inferiore rispetto al gruppo di controllo– I livelli di ansia del gruppo di casi erano significativamente più alti rispetto al gruppo di controllo – Il supporto sociale percepito dalla famiglia era un predittore della

							HRQoL dei fratelli di bambini autistici – Il gruppo di casi aveva punteggi più bassi rispetto al gruppo di controllo in ciascuna sottoscala di KIDSCREEN-27, con la più alta compromissione nella sottoscala del benessere psicologico I genitori del gruppo di casi hanno mostrato livelli più elevati di disagio psicologico rispetto al gruppo di controllo" I modelli di regressione gerarchica hanno mostrato che il supporto sociale da parte della famiglia era associato alla HRQoL dei fratelli e che i livelli di ansia dei fratelli dei bambini autistici erano associati all'ansia dei genitori
--	--	--	--	--	--	--	---

Garrido, D.	Esplorare potenziali fattori che aiutano a spiegare l'impatto di avere un fratello autistico maggiore su diversi domini di sviluppo e verificare se questi fattori potrebbero spiegare la loro soddisfazione sulla QoL familiare (FQoL)	– Fratelli di individui autistici (Caso): 41 – Fratelli di bambini non autistici (Controllo): 37	– Caso: 6-12 anni – Controllo: 6-12 anni	– Comprehension test of grammatical structures (CEG) – Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-III) – Clinical Evaluation of Language Fundamentals-Fourth Edition (CELF-4) – Movement Assessment Battery for Children-Second Edition (MABC-2) – Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV) – Social Communication Questionnaire (SCQ) – Structural Social Support – Family QoL of People Survey (FQoLS)	Self-report e parent proxy-reported	– FQoL – Supporto sociale percepito tra fratelli – Linguaggio tra fratelli – Abilità motorie tra fratelli – Intelligenza tra fratelli – Comunicazione sociale tra fratelli e sorelle	– C'erano differenze statisticamente significative nella gravità dello spettro autistico, nei punteggi FQoL e nel supporto sociale percepito tra il gruppo di fratelli di persone autistiche e i fratelli di bambini con sviluppo tipico – Il sostegno sociale percepito potrebbe essere un predittore di FQoL: più alto è il sostegno sociale percepito, maggiore è la qualità della vita
--------------------	---	---	---	--	-------------------------------------	---	---

Tabella 5. Informazioni rilevanti estrapolate da ogni articolo incluso.

Approfondendo: 4/9 rapporti (45%) hanno confrontato i suddetti fratelli e/o sorelle con i fratelli di persone che erano anche non autistiche (J. Y. Chan & Lai, 2016; Garrido et al., 2020; Hastings & Petalas, 2014; Koukouriki & Soulis, 2020) 3/9 articoli (33%) hanno confrontato i fratelli non autistiche di individui autistiche con i fratelli non autistiche di pazienti con altre malattie croniche (Esfahani et al., 2018; Marciano & Scheuer, 2005; Tomeny et al., 2017); Dei restanti 2 articoli, uno (11%) ha confrontato i fratelli adolescenti di individui autistiche con quelli adulti (Orsmond et al., 2009), mentre l'altro (11%) ha valutato la QoL dei fratelli sopra menzionati senza includere un gruppo di controllo-contrasto (Vieira & Fernandes, 2013). Poiché solo il 54% degli studi inclusi in questa revisione ha utilizzato indicatori specifici per valutare la QoL (J. Y. Chan & Lai, 2016; Garrido et al., 2020; Koukouriki & Soulis, 2020; Marciano & Scheuer, 2005; Vieira & Fernandes, 2013), i risultati sono stati presentati in due sottosezioni distinte.

Obiettivi degli studi inclusi e tipi di questionari somministrati

Ferreira, Marciano e Scheuer hanno valutato la QoL tra fratelli non autistiche di pazienti autistiche attraverso il confronto con fratelli di individui con disturbi specifici dell'articolazione del linguaggio. Sia i casi che i controlli avevano un'età compresa tra i 7 e gli 11 anni. La loro QoL è stata quantificata somministrando l'Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Image (AUQEI – Quality of Life of Children di età compresa tra 4 e 12 anni) (Assumpção et al., 2000).

Orsmond et al. hanno studiato il benessere dei fratelli di individui autistiche in due diversi gruppi di età, adolescenti (soggetti con un'età compresa tra i 12 e i 18 anni) e adulti (individui tra i 19 e i 55 anni di età). Gli item che possono variamente comporre un questionario QoL sono stati valutati singolarmente attraverso la distribuzione di diversi strumenti, vale a dire: l'Instrumental Involvement-Caregiving (Krauss et al., 1996; Orsmond & Mailick Seltzer, 2000), l'Indice di Affetto Positivo (PAI) (Black et al., 1973), la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) (Radloff, 1977), otto scale del COPE (Carver et al., 1989), la Perceived Social Support Scale (Procidano & Heller, 1983) e Scales of Independent Behavior-Revised (SIB-R) (Bruininks et al., 1996).

Vieira e Fernandes miravano a valutare la qualità della vita dei fratelli di bambini autistiche attraverso la loro auto-risposta al questionario dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHOQoL)-BREF (Fleck et al., 1999; «The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL)», 1995) I fratelli sopra menzionati erano nella loro prima età adulta, di età compresa tra i 16 e i 30 anni.

Hastings e Petalas hanno raccolto le auto-segnalazioni compilate da fratelli di bambini autistici pertinenti ai loro problemi comportamentali, confrontando queste auto-segnalazioni con un campione normativo di auto-segnalazione composto da bambini della popolazione generale. I due gruppi sono stati abbinati per età, iscrivendo tutti i bambini tra i 7 e i 17 anni. Le madri hanno compilato la versione genitore del Strengths and Difficulty Questionnaire (SDQ) (Goodman, 1997), mentre i fratelli hanno compilato due questionari: la versione self-report dell'SDQ (esclusivamente bambini di età compresa tra 11 e 17 anni) e il Sibling Relationship Questionnaire-Revised (SRQ-R) (Buhrmester & Furman, 1990).

In uno studio di Chan e Lai, ai genitori di bambini tra i 6 e i 18 anni è stato chiesto di compilare i seguenti strumenti: Strengths and Difficulty Questionnaire (SDQ) (Goodman, 1997), General Health Questionnaire (GHQ-12) (Goldberg, 1972), WHOQoL-BREF e General Functioning Scale of the Family Assessment Device (FAD) (Epstein et al., 1983). I fratelli hanno completato la Sibling Stress Scale (SSS).

Tomeny e colleghi miravano a valutare le relazioni tra fratelli adulti in famiglie di individui con disabilità dello sviluppo; pertanto, gli autori hanno deciso di raccogliere informazioni dai fratelli di età compresa tra i 18 e i 62 anni di individui autistici e dai fratelli di età compresa tra i 18 e i 52 anni di pazienti con disabilità intellettiva. Ai fratelli è stato chiesto di compilare tre questionari: Depression, Anxiety, and Stress Scale (DASS), Lifespan Sibling Relationship Scale (LSRS) e Satisfaction with Life Scale (SWLS).

Esfahani et al. hanno cercato di individuare i problemi di vivere con un fratello autistico per aumentare la loro qualità della vita. Per fare ciò, i ricercatori hanno scelto di valutare lo stesso elemento tra due gruppi: il primo era composto da fratelli di bambini autistici, mentre il secondo era composto da fratelli di pazienti con una malattia cronica. I campioni sono stati abbinati per età, selezionando fratelli tra i 4 e gli 11 anni. Ogni fratello ha completato tre scale: la Gilliam Autism Rating Scale-Second Edition (GARS-2), il test di empatia-sistematizzazione e la Child Behavior Checklist.

Koukouriki e Soulis miravano a valutare se esistessero associazioni tra la HRQoL o l'ansia dei fratelli e la salute psicologica dei genitori, il supporto sociale percepito e altri fattori demografici. Gli autori hanno scelto di arruolare bambini di età compresa tra gli 8 e i 18 anni, essendo fratelli di persone autistiche (caso) o fratelli di bambini non autistici (controllo). Sono stati somministrati diversi questionari, vale a dire: la QoL correlata alla salute (KIDSCREEN-27), lo State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC, A-Trait), il General Health Questionnaire (GHQ-28) e la Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS).

Infine, Garrido et al. hanno cercato di valutare la possibile influenza dell'essere un fratello non autistico di un bambino autistico sulla QoL familiare. Per fare ciò, gli autori hanno scelto di confrontare i suddetti fratelli di età compresa tra 6 e 12 anni con un gruppo di confronto composto da fratelli di bambini non autistici, abbinati per età. Ai genitori è stato chiesto di completare le seguenti misure: il Social Communication Questionnaire (SCQ), il Structural Social Support e il Family QoL of People Survey (FQoLS). Il fratello ha completato i seguenti questionari: il test di comprensione delle strutture grammaticali (CEG), il Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-III), la valutazione clinica dei fondamenti del linguaggio-Quarta edizione (CELF-4), la batteria di valutazione del movimento per i bambini-seconda edizione (MABC-2) e la scala di intelligenza Wechsler per i bambini (WISC-IV).

Valutazione della qualità della vita dei fratelli non autistici di individui autistici

Con riferimento alla fascia d'età del campione di popolazione analizzato, 2/5 articoli (40%) hanno valutato specificamente la QoL di fratelli neonati e/o adolescenti, mentre uno (20%) ha valutato la QoL di fratelli in età adulta. I restanti due articoli hanno valutato la QoL familiare o la qualità della vita dei genitori.

La QoL è stata auto-riferita in ogni studio; inoltre, in tre di essi (60%), uno o entrambi i genitori hanno riportato la qualità di vita percepita dai fratelli. La qualità della vita è risultata significativamente compromessa in 4/5 articoli (80%), mentre non è stata significativamente ridotta nel restante rapporto. Sfortunatamente, la QoL dei fratelli non autistici di individui autistici è stata valutata in modo diverso tra gli studi inclusi. Per questo motivo, vale la pena analizzare ogni rapporto singolarmente.

Ferreira Marciano e Scheuer hanno scoperto che la QoL tra i fratelli non autistici di individui autistici era compromessa, essendo significativamente peggiore della QoL dei fratelli di pazienti con un disturbo del linguaggio. Questo risultato è confermato da Koukouriki e Soulis: dopo aver controllato il sesso e l'età dei bambini, la HRQoL dei fratelli di individui autistici è risultata inferiore a quella del gruppo di controllo. Il supporto sociale percepito dalla famiglia è stato dimostrato come un predittore di HRQoL dei fratelli di bambini autistici. In particolare, il gruppo dei casi aveva punteggi più bassi rispetto al gruppo di controllo in ciascuna sottoscala di KIDSCREEN-27, con la più alta compromissione nella sottoscala del benessere psicologico. I modelli di regressione gerarchica hanno mostrato che il supporto sociale da parte della famiglia era associato in modo statisticamente significativo alla HRQoL dei fratelli.

Al contrario, Vieira e Fernandes hanno scoperto che il dominio meno soddisfacente era quello ambientale; quest'ultimo era significativamente compromesso rispetto ai domini

fisico e psicologico. Tuttavia, è stato notato che la QoL auto-riferita per il campione analizzato non era significativamente compromessa.

Infine, i risultati dello studio Chan e Lai hanno mostrato che la qualità della vita dei genitori era inferiore a quella delle popolazioni comunitarie. Allo stesso modo, Garrido et al. hanno trovato differenze statisticamente significative nella gravità della condizione autistica e nei punteggi FQoL dei fratelli di persone autistiche, rispetto ai fratelli di bambini non autistici. Un altro risultato importante è che il supporto sociale percepito potrebbe essere un predittore di FQoL; In particolare, maggiore è il sostegno sociale percepito, maggiore è la qualità della vita.

Valutazione del benessere e dei risultati relativi alla salute psicologica

Con riferimento alla fascia d'età del campione di popolazione analizzato, 5/7 degli articoli (71%) hanno valutato il benessere e la salute psicologica percepita di fratelli neonati e/o adolescenti, mentre uno studio di ricerca ha valutato gli stessi elementi durante la loro età adulta; L'articolo rimanente, come affermato in precedenza, ha confrontato i fratelli adolescenti con la controparte adulta. I ricercatori hanno deciso di esaminare i risultati separatamente poiché, in modo simile allo scenario della sottosezione precedente, sono stati utilizzati approcci diversi per stabilire le suddette associazioni.

Depressione, ansia e stress

Complessivamente, 5/7 dei rapporti (71%) hanno valutato la presenza e la gravità di depressione, ansia e stress tra i fratelli non autistici e le loro famiglie.

Koukouriki e Soulis hanno scoperto che i livelli di ansia del gruppo di casi erano significativamente più alti di quelli del gruppo dei fratelli dei bambini non autistici. Inoltre, i genitori del gruppo di casi hanno mostrato livelli più elevati di disagio psicologico rispetto al gruppo di controllo. I modelli di regressione gerarchica hanno mostrato che i livelli di ansia dei fratelli di bambini autistici erano significativamente associati all'ansia dei genitori. Questi risultati sono supportati da Chan e Lai, che hanno scoperto che lo stress familiare potrebbe essere causato da diverse esperienze approvate. Come risultato della loro indagine, Tomeny et al. hanno scoperto che i fratelli di individui autistici hanno un rischio maggiore di sviluppare depressione e stress rispetto ai fratelli di persone con disabilità intellettiva.

Esfahani et al., in riferimento alle differenze di genere all'interno del gruppo di fratelli di persone autistiche, hanno scoperto che le sorelle avevano punteggi più alti rispetto alle loro controparti maschili in termini di ansia e depressione, suggerendo atteggiamenti diversi tra femmine e maschi.

Sorprendentemente, Orsmond et al. non hanno trovato alcuna differenza statisticamente significativa in termini di presenza di sintomi depressivi tra fratelli adolescenti e le loro controparti adulte; in entrambi i gruppi, la depressione non è stata rilevata. Non sono state riscontrate differenze di genere.

Atteggiamenti comportamentali e fattori associati

Hastings e Petalas non hanno riscontrato un aumento significativo dei problemi comportamentali ed emotivi tra i fratelli di bambini autistici. C'era qualche indicazione che le relazioni tra fratelli erano associate ai problemi comportamentali del bambino autistico; Infine, è stato riscontrato che livelli più elevati di problemi comportamentali erano associati a livelli più bassi di calore/vicinanza e a un aumento dell'atteggiamento conflittuale.

Esfahani et al. hanno scoperto che il comportamento aggressivo dei fratelli di individui autistici è statisticamente significativamente più alto dello stesso elemento tra i fratelli di persone con malattia cronica. Il punteggio di esternalizzazione era significativamente più alto nel primo gruppo rispetto al gruppo di controllo.

Infine, Tomeny et al. hanno scoperto che i fratelli di individui autistici possono mostrare atteggiamenti meno positivi riguardo alla loro relazione con il fratello/sorella rispetto ai fratelli di persone con disabilità intellettiva; potrebbero fornire meno supporto ai loro fratelli autistici a causa di un minor numero di atteggiamenti positivi nella relazione tra fratelli.

Supporto sociale percepito, ruolo percepito dei fratelli e adattamento dei fratelli

Chan e Lai, oltre a valutare la qualità della vita dei genitori di gruppi distinti di bambini di età compresa tra i 6 e i 18 anni, hanno esaminato l'adattamento psicologico dei fratelli di bambini autistici attraverso il confronto con un campione normativo della popolazione generale. I risultati hanno rivelato che i tassi di difficoltà totali erano più alti tra le segnalazioni dei genitori di bambini autistici rispetto a quelle dei genitori di bambini non autistici. L'adattamento dei fratelli è stato previsto dagli stress familiari, oltre che dalla qualità della vita dei genitori, ma non dall'età, dal sesso o dall'ordine di nascita del fratello. Tuttavia, i punteggi dei rapporti completati dai genitori non erano statisticamente diversi tra i due gruppi, ad eccezione di alcune preoccupazioni sulle relazioni tra pari e sui comportamenti prosociali tra fratelli di bambini autistici.

Garrido et al. miravano a valutare quali fattori possono determinare l'impatto di avere un fratello autistico maggiore su diversi domini di sviluppo. I risultati hanno suggerito

differenze statisticamente significative nella gravità dell'autismo e nel supporto sociale percepito tra il gruppo di fratelli di persone autistiche e i fratelli di bambini non autistici.

Infine, Orsmond et al. hanno scoperto che, anche se i fratelli adolescenti hanno riportato un maggiore supporto sociale rispetto a quelli adulti, entrambi i gruppi hanno sperimentato un grado simile di affetti positivi nella relazione con il fratello o la sorella autistici. In termini di tendenze di sviluppo, c'erano diverse strategie di coping: gli adolescenti usavano strategie di coping più focalizzate sulle emozioni rispetto agli adulti, che adottavano strategie di coping più focalizzate sul problema. Non c'era differenza di genere tra i fratelli adolescenti, mentre si è notato che le sorelle adulte di sorelle autistiche mostravano un maggiore impegno nelle attività condivise rispetto ai fratelli adulti di sorelle autistiche.

Caratteristiche cranio-facciali nel disturbo dello spettro autistico

Ricerca bibliografica

La Figura 3 mostra i risultati delle fasi PRISMA-ScR.

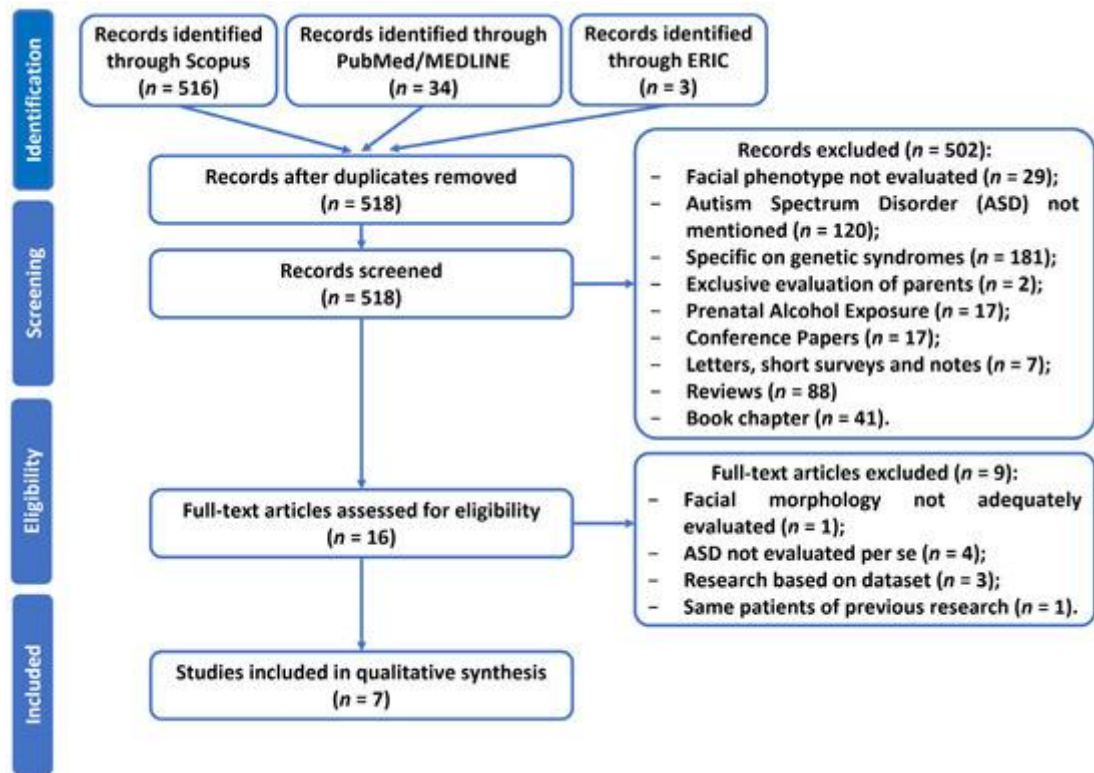


Figura 3. Diagramma di flusso che rappresenta il diagramma di flusso PRISMA dello screening e della selezione degli studi.

Per quanto riguarda la fase di identificazione, un totale complessivo di 553 record sono stati recuperati dalle piattaforme di ricerca Scopus (516), PubMed/MEDLINE (34) ed ERIC (3). Dopo aver rimosso trentacinque documenti duplicati, i restanti 518 documenti sono stati inclusi per ulteriori esami.

Dopo il processo di screening, un totale di 502 record sono stati esclusi per i seguenti motivi: 181 record (36,1%) si sono concentrati sull'esplorazione di specifiche malattie genetiche o mutazioni associate all'ASD; 120 segnalazioni (23,9%) non hanno fatto alcuna menzione dell'ASD. Un sottoinsieme più piccolo di studi, in particolare 29 (5,8%), non mirava a esplorare i fenotipi facciali. Inoltre, 17 pubblicazioni (3,4%) hanno valutato esclusivamente l'esposizione prenatale all'alcol. Solo due rapporti (0,3%) hanno condotto esclusivamente una valutazione dei genitori. Dei restanti 153 record, un totale di 88 (17,5%) erano

recensioni, 17 (3,4%) erano documenti di conferenze, 7 (1,4%) erano lettere, brevi sondaggi e note e 41 (8,2%) erano capitoli di libri.

Un totale di sedici articoli full-text sono stati valutati per l'ammissibilità, di cui nove sono stati esclusi sulla base delle seguenti motivazioni: Quattro studi non hanno analizzato specificamente l'ASD stesso, rappresentando il 44,5% del totale. Tre studi si sono basati su set di dati costituiti da fotografie, che rappresentano il 33,3% del totale. Uno studio non ha valutato adeguatamente la morfologia facciale, che rappresenta l'11,1% del totale. Infine, uno studio ha esaminato lo stesso gruppo di pazienti di uno studio precedente discusso in questo articolo, che rappresenta l'11,1% del totale.

Sette studi sono stati inclusi nella revisione dell'ambito di applicazione dopo il completamento della fase di ammissibilità (Aldridge et al., 2011; Boutrus et al., 2019; Hammond et al., 2008; Obafemi-Ajayi et al., 2015; Tan et al., 2017; Topal et al., 2022; Tripi et al., 2019).

Caratteristiche degli studi inclusi

Le caratteristiche dei sette manoscritti inclusi dai ricercatori sono riassunte nella **Tabella 6**. Nel complesso, 6/7 rapporti hanno applicato un disegno di studio caso-controllo, mentre il restante ha optato per uno studio trasversale.

Articolo di riferimento	Titolo	Anno di pubblicazione	Paese	Disegno dello studio	Strumento QuADS - Valutazione della qualità
Hammond, p.	Asimmetria viso-cervello nei disturbi dello spettro autistico	2008	Canada	Caso-controllo	64.1%
Aldridge, K.	I fenotipi facciali in sottogruppi di ragazzi in età prepuberale con disturbi dello spettro autistico sono correlati con i fenotipi clinici	2011	Stati Uniti d'America	Caso-controllo	71.8%
Obafemi-Ajayi, T.	L'analisi della struttura facciale separa i disturbi dello spettro autistico in sottogruppi clinici significativi	2015	Stati Uniti d'America	Caso-controllo	71.8%
Tan, D.W.	Morfologia facciale ipermascolinizzata in ragazzi e ragazze con disturbo dello spettro autistico e sua associazione con la sintomatologia	2017	Australia	Caso-controllo	69.2%
Tripi, G.	Caratteristica cranio-facciale nei bambini con disturbi dello spettro autistico (ASD)	2019	Francia	Trasversale	79.5%
Boutrus, M.	L'aumento dell'asimmetria facciale nelle condizioni dello spettro autistico è associato alla presentazione dei sintomi	2019	Australia	Caso-controllo	87.2%

Topal, Z.	Analisi antropometrica della regione orbitale in bambini con disturbo dello spettro autistico e controlli sani	2021	Turchia	Caso-controllo	41.0%
------------------	--	------	---------	----------------	-------

Tabella 6. Caratteristiche dei sette studi inclusi dai ricercatori.

Valutazione delle caratteristiche cranio-facciali nei soggetti con ASD

Le informazioni ottenute da ciascuna pubblicazione sono riportate nella **tabella 7**.

Articolo di riferimento	Scopo dello studio	Partecipanti	Fascia d'età	Strumenti per la valutazione dell'autismo	Metodi di Valutazione del Fenotipo Facciale	Valutazione del fenotipo facciale	Principali risultati
Hammond, P.	Confrontare la morfologia facciale dei ragazzi con ASD e dei parenti di primo grado con quella dei controlli non imparentati	- Ragazzi ASD (Caso): 72 - Controlli maschili non correlati (Controllo): 105 - Etnia caucasica - Sindromi identificabili escluse	- Caso: 2,2–18,2 anni - Controllo: 2,0–18,0 anni	- Valutazione clinica - ADI-R - ADOS-G	3D imaging 3dMD System	Indice di asimmetria di: - Faccia - Sovra-orbita - Periorbita - Perinasale - Periorale	- I volti dei ragazzi con ASD hanno un'asimmetria dominante destra atipica delle regioni sopraorbitali e periorbitali anteriori al polo cerebrale frontale
Aldridge, K.	Indagare se i bambini con ASD mostrano un fenotipo	-	-	-	3D imaging 3dMD System	Sottogruppi basati su:	-

	facciale sottile ma distinto rispetto ai bambini TD. Se ci sono sottogruppi di fenotipi facciali all'interno del gruppo ASD.	ASD ragazzi (Caso): 64 - Ragazzi con sviluppo tipico (Controllo): 41 - Etnia caucasica - Sindromi identificabili escluse	Caso: 8-12 anni - Controllo: 8-12 anni	Valutazione clinica - ADI-R - ADOS (per 36 ragazzi su 64 ASD)		- Analisi della matrice di distanza euclidea - Analisi delle coordinate principali	Differenze morfologiche facciali statisticamente significative rispetto alla TD: aumento della bocca, delle orbite e dell'ampiezza del viso verso l'alto, sella nasale appiattita e riduzione del filtro e dell'altezza mascellare. Sono stati trovati due sottogruppi clinicamente distinti. - Sottogruppo 1: diminuzione dell'altezza della linea mediana del viso, aumento dell'ampiezza della bocca e della lunghezza e altezza del mento. - Sottogruppo 2: aumento della larghezza della parte superiore del viso e diminuzione dell'altezza del filtro. I sottogruppi differiscono biologicamente ed eziologicamente. Con punteggi di SCQ più elevati, il sottogruppo 1 appare più gravemente autistico rispetto al sottogruppo 2. Il QI appare più basso nel sottogruppo 1. Il sottogruppo 1 aveva un rischio più elevato di convulsioni e regressione del linguaggio all'esordio dell'ASD, indicando scarsi risultati. Il
--	--	--	--	---	--	---	--

							sottogruppo 2 assomiglia alla sindrome di Asperger.
Obafemi-Ajayi, T.	Determinare se la morfologia facciale costituisce un biomarcatore valido per la delineazione dei disturbi dello spettro autistico discreto (sottogruppi)	- Ragazzi prepuberali con autismo essenziale (Caso): 62 - Ragazzi in età prepuberale a sviluppo tipico (Controllo): 36 - Etnia caucasica - Sindromi identificabili escluse	- Caso: 8-12 anni - Controllo: 8-12 anni	- Valutazione clinica - ADI-R - ADOS (per 42 ragazzi su 62 ASD)	3D imaging 3dMD System	Cluster basati su: - Altezza del viso - Altezza media del viso - Larghezza media del viso - Altezza del viso inferiore - Larghezza della bocca	- Cluster 1: altezze facciali superficiali inferiori e una faccia mediana mascellare più ampia dai punti di riferimento temporali a quelli inferiori del naso. - Cluster 2: altezze facciali superficiali più elevate, altezza media facciale inferiore, larghezze della bocca più lunghe. - Il cluster 3 si trova tra i cluster 1 e 2. - Il cluster 2 è caratterizzato da punteggi ADI-R gravi, bassi punteggi di QI cognitivi e funzionali, punteggi SRS materni più alti e regressione significativa del linguaggio (simile al sottogruppo 1 di Aldridge et al.)
Tan, D.W.	Indagare se i ragazzi e le ragazze in età prepuberale con ASD presentano una maggiore mascolinità	- ASD ragazzi (Caso): 54 -	- Ragazzi: 3,01–12,52 anni -	- Valutazione clinica - ADOS-G	3D imaging 3dMD System	Variabili facciali: - Zona del viso -	- Per ogni sesso, è stato osservato un aumento della mascolinità facciale nel gruppo ASD rispetto al gruppo di controllo. La mascolinità facciale nel

	facciale rispetto ai controlli TD	TD ragazzi (Controllo): 54 - Ragazze ASD (Caso): 20 - TD ragazze (Controllo): 60 - Etnia caucasica	Ragazze: 4,24–11,78 anni			Punteggi di genere - Larghezza della base alare - Altezza del naso - Altezza del labbro superiore - Larghezza esterna-canttale - Altezza della fronte - Altezza del naso	gruppo ASD era correlata a maggiori difficoltà di comunicazione sociale in base al punteggio Social Affect derivato dall'ADOS-G
Tripi, G.	Indagare il modello topografico delle anomalie cranio-facciali nei bambini con ASD e determinare se queste anomalie sarebbero correlate con l'intensità dei	- Ragazzi prepuberali con ASD: 28 -	4-12 anni	- Valutazione clinica - ADI-R - AUTO	Fotogrammetria FlashCAD e antroposcopia classica	Indici cranio-facciali: - Indice di Cephalix - Indice facciale	- Due marcatori craniofacciali erano significativamente correlati con la gravità dell'autismo: aumento dell'ipertelorismo orbitale e diminuzione dell'altezza della linea mediana facciale -

	sintomi dell'ASD e il funzionamento generale	Ragazze prepuberali con ASD: 5 - Etnia caucasica - Sindromi identificabili escluse		- WAIS III		- Indice intercantale - Indice nasale; - Indice di larghezza facciale-bocca	La forma della testa dolicocefalica non è correlata alla gravità dell'autismo
Boutrus, M.	Studiare la replicabilità dell'aumento dell'asimmetria facciale nei bambini autistici rispetto ai coetanei non autistici	- ASC ragazzi: 58 - TD ragazzi: 72 - ASC ragazze: 14 - TD ragazze: 38 - Fratelli pieni: 38 (22 M, 16 F) - Etnia caucasica -	- Età media ASC: 9,36 - Età media TD: 8,98 - Età media fratelli: 7,25	- Valutazione clinica - ADOS-2	3D imaging 3dMD System	- Asimmetria facciale orizzontale - Asimmetria facciale verticale - Profondità Asimmetria facciale	Gli individui autistici hanno un aumento della FA in profondità rispetto ai bambini TD di pari età e ai fratelli senza ASC. Relazione tra FA e gravità dei sintomi ASC

		Sindromi identificabili escluse					
Topal, Z.	Esaminare la regione orbitale nei bambini con ASD e confronto con i controlli	- ASD ragazzi (Caso): 82 - TD ragazzi (Controllo): 53 - Ragazze ASD (Caso): 19 - TD ragazze (Controllo): 41	- Età media dei casi: $8,02 \pm 3,41$ - Età media del controllo: $9,09 \pm 4,57$	- Valutazione clinica	Photogrammetry ImageJ (version 1.50b)	- Distanza cantale esterna - Distanza della fessura palpebrale o distanza intercantale - Distanze del canto interno (bilaterali) - Distanza interpupillare	I risultati di questo studio mostrano che le distanze orbitali sono aumentate nei maschi autistici, ma non vi è alcuna differenza nelle femmine rispetto al gruppo di controllo

Table 7. Relevant information gathered from each included study.

In sei studi su sette (86%), i ricercatori hanno esaminato le caratteristiche cranio-facciali degli individui con ASD rispetto a quelli senza la condizione. Il resto dello studio (14%) si è concentrato sulla valutazione delle caratteristiche cranio-facciali di un gruppo di ragazzi e ragazze autistici senza includere un gruppo di controllo.

Per quanto riguarda la composizione per fascia d'età del campione in esame, sei articoli di ricerca (86%) si sono concentrati sulla valutazione delle caratteristiche cranio-facciali di individui in fase prepuberale. Al contrario, solo un articolo (14%) includeva partecipanti adolescenti, di età compresa tra i 18 anni.

Con riferimento al genere, vale la pena notare che nel 43% (3 su 7) degli studi esaminati è stata inclusa solo una popolazione maschile, mentre nel restante 57% (4 su 7) degli studi è stata considerata anche la popolazione femminile, seppur con campioni di dimensioni inferiori rispetto ai loro omologhi maschili.

Nella quasi totalità degli articoli (86%), l'attenzione si è concentrata esclusivamente su individui di etnia caucasica, mentre nello studio condotto da Topal et al. in Turchia, che rappresenta il 14% degli articoli, l'etnia dei partecipanti non è stata dichiarata esplicitamente. In 5 studi su 7 (71%), sono stati esclusi i partecipanti che presentavano sindromi genetiche identificabili o avevano mutazioni genetiche specifiche note. Al contrario, nel restante 29% degli studi, non sono stati delineati criteri specifici per l'esclusione dei partecipanti con sindromi o mutazioni genetiche.

In uno studio condotto da Boutrus et al., gli individui con ASD sono stati esaminati in relazione sia a un gruppo di controllo di individui con sviluppo tipico che ai loro fratelli non autistici.

Ciascuno degli studi inclusi in questa revisione ha condotto un esame clinico per la diagnosi di ASD in conformità con i criteri del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM). In quasi tutti i rapporti (86%), è stata documentata l'inclusione di ulteriori test diagnostici per l'ASD. L'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) e l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) sono stati impiegati in 3 (43%) articoli su 7. In due studi su sette (29%), solo l'ADOS è stato adottato come strumento di valutazione. In uno studio (14%), l'ADI-R e la Childhood Autism Rating Scale (CARS) sono state entrambe utilizzate per diagnosticare individui con ASD insieme alla Weschler Abbreviated Intelligence Scale-III (WAIS III), un utile strumento di valutazione per valutare il quoziente intellettivo (QI) dei pazienti con diagnosi di ASD. Nello studio di Topal et al. (14%) non è stato documentato l'uso di test psicodiagnostici a supporto della diagnosi di ASD.

Tutti gli studi inclusi in questa revisione hanno valutato le caratteristiche cranio-facciali degli individui con ASD. In 5 studi su 7 (71%), le caratteristiche cranio-facciali dei partecipanti

sono state esaminate utilizzando tecniche di imaging 3D e il software 3DMD System (3DMD LLC, Atlanta, GA, USA). Nei restanti due studi (29%), le caratteristiche cranio-facciali dei partecipanti sono state valutate utilizzando la fotogrammetria. In particolare, Tripi et al. hanno impiegato una combinazione di antropometria classica e analisi fotografica con il software FlashCAD (FlashCAD® Digitarch srl, Roma, Italia), mentre Topal et al. hanno applicato il software ImageJ (versione 1.50b, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) per l'analisi fotografica. Considerando l'ampia diversità degli strumenti impiegati nell'analisi dei sette studi in esame, nonché i diversi indici esaminati negli studi in cui è stato utilizzato il software 3DMD, si è ritenuto opportuno fornire una descrizione separata per ogni singolo rapporto.

Hammond et al. miravano a esaminare e confrontare la morfologia facciale dei ragazzi con ASD e dei loro parenti di primo grado con quella di individui di controllo non imparentati. I ricercatori hanno utilizzato il sistema 3DMD per determinare l'indice di asimmetria per numerose aree, tra cui il viso, la sovra-orbita, la periorbita, le regioni perinasali e periorali. Hanno scoperto che le caratteristiche facciali dei ragazzi con ASD mostravano un modello insolito di dominanza del lato destro nelle regioni sopraorbitali e periorbitali situate anteriormente al polo cerebrale frontale.

Lo studio condotto da Aldridge et al. ha cercato di esaminare se i bambini con diagnosi di ASD mostravano un fenotipo facciale sottile ma distinguibile rispetto ai bambini TD. Inoltre, i ricercatori miravano a determinare se esistevano sottocategorie di fenotipi facciali all'interno del gruppo ASD. Le caratteristiche cranio-facciali della popolazione parte dello studio sono state esaminate utilizzando il sistema 3DMD. Successivamente, i sottogruppi sono stati identificati utilizzando l'analisi della matrice di distanza euclidea e l'analisi delle coordinate principali. Differenze statisticamente significative sono state osservate nella morfologia facciale quando si confrontano i bambini con ASD con individui con sviluppo tipico. Queste differenze includevano un notevole aumento dell'ampiezza della bocca, delle orbite e della faccia superiore, insieme a un ponte nasale appiattito e una diminuzione dell'altezza del filtro e della regione mascellare. Inoltre, lo studio ha identificato due sottogruppi separati che presentano caratteristiche cliniche distinte. Un sottogruppo, denominato sottogruppo 1, mostrava una ridotta altezza della linea mediana facciale e una maggiore larghezza della bocca, nonché una maggiore lunghezza e altezza del mento. Un altro sottogruppo, identificato come sottogruppo 2, mostrava una maggiore larghezza della parte superiore della faccia insieme a una diminuzione dell'altezza del filtro. I sottogruppi mostravano caratteristiche biologiche ed eziologiche distinte. Il sottogruppo 1 ha mostrato una maggiore gravità dell'ASD e ha rivelato punteggi più elevati nel Social Communication

Questionnaire (SCQ) nel corso della vita rispetto al sottogruppo 2. Inoltre, il sottogruppo 1 mostrava livelli più bassi di QI. Il sottogruppo 1 ha mostrato molteplici caratteristiche che sono indicative di un esito sfavorevole, come una maggiore suscettibilità alle convulsioni e una maggiore incidenza di regressione del linguaggio all'inizio dell'ASD. Il sottogruppo 2 ha mostrato una maggiore conformità con i criteri diagnostici associati alla sindrome di Asperger.

L'obiettivo dello studio condotto da Obafemi-Ajayi et al. era quello di indagare il potenziale della morfologia facciale come biomarcatore affidabile per distinguere forme distinte di ASD. I cluster sono stati identificati attraverso l'analisi delle misurazioni ottenute dal sistema 3DMD, in particolare per quanto riguarda l'altezza del viso, l'altezza del medio viso, la larghezza del medio viso, l'altezza inferiore del viso e la larghezza della bocca. Il gruppo di ricercatori ha scoperto che era possibile distinguere tre cluster distinti. Il cluster 1 era caratterizzato da una diminuzione complessiva delle altezze facciali superficiali, accoppiata con una faccia mediana mascellare più ampia dal punto di riferimento temporale ai punti di riferimento del naso inferiori. Il cluster 2 ha mostrato un'espansione generale delle altezze superficiali del viso, una riduzione dell'altezza della parte centrale del viso e le larghezze della bocca più ampie. Il cluster 3 ha mostrato caratteristiche localizzate tra quelle osservate nel cluster 1 e nel cluster 2. I risultati hanno indicato che il cluster 2 mostrava punteggi ADI-R gravi, bassi punteggi di QI cognitivi e funzionali, i punteggi SRS materni più alti e una significativa regressione del linguaggio. Questi risultati si allineano con il sottogruppo 1 identificato da Aldridge et al.

Tan et al. miravano a esaminare la potenziale presenza di una maggiore mascolinità facciale nei ragazzi e nelle ragazze in età prepuberale con diagnosi di ASD rispetto ai controlli TD. Il software 3DMD System è stato utilizzato per analizzare una serie di variabili facciali, tra cui l'area facciale, i punteggi di genere, la larghezza della base alare, l'altezza del naso, l'altezza del labbro superiore, la larghezza del cantale esterno, l'altezza della fronte e l'altezza del naso. È stato osservato che il gruppo ASD mostrava una mascolinità facciale più elevata rispetto al gruppo di controllo, per entrambi i sessi. Inoltre, è stata osservata una correlazione tra la mascolinità facciale negli individui con ASD e maggiori difficoltà nella comunicazione sociale, misurata dal punteggio Social Affect derivato dall'ADOS-G.

Nel loro studio, Tripi et al. hanno cercato di esaminare il modello topografico delle anomalie craniofacciali nei bambini con ASD e determinare se queste anomalie fossero associate alla gravità dei sintomi dell'ASD e al funzionamento generale. La determinazione di diversi indici cranio-facciali, tra cui l'indice di cefali, l'indice facciale, l'indice intercantale, l'indice nasale e l'indice di larghezza facciale-bocca, è avvenuta utilizzando un approccio combinato

che coinvolge l'antropometria classica e la fotogrammetria. Lo studio ha rivelato diversi risultati chiave, uno dei quali è stata l'identificazione di due marcatori cranio-facciali che hanno mostrato una correlazione significativa con la gravità dell'ASD. Questi marcatori erano in particolare caratterizzati da un aumento dell'ipertelorismo orbitale e da una diminuzione dell'altezza della linea mediana facciale.

Boutrus et al. miravano a esaminare la riproducibilità dell'aumento dell'asimmetria facciale nei bambini con ASD rispetto alle loro controparti non autistiche. Il software 3DMD System è stato utilizzato per analizzare le caratteristiche cranio-facciali e valutare tre tipi specifici di asimmetrie: asimmetria facciale orizzontale, verticale e di profondità. Lo studio ha rivelato che gli individui con ASD mostravano una maggiore asimmetria facciale (FA) in profondità rispetto ai bambini TD di pari età e ai loro fratelli che non avevano ASD. Inoltre, è stata osservata un'associazione significativa tra la gravità dei sintomi dell'ASD e l'FA.

Lo studio condotto da Topal et al. ha tentato di indagare la regione orbitale nei bambini con diagnosi di ASD e confrontarla con un gruppo di controllo. Questa indagine è stata condotta utilizzando il metodo della fotogrammetria. I ricercatori hanno condotto misurazioni su vari parametri facciali, tra cui la distanza del canto esterno, la distanza della fessura palpebrale (nota anche come distanza intercantale), le distanze bilaterali del canto interno e la distanza interpupillare. I risultati di questo studio indicano che c'è stato un aumento significativo delle distanze orbitali tra i maschi con ASD, mentre non è stata osservata alcuna differenza significativa nelle femmine con autismo rispetto al gruppo di controllo.

Qualità della vita nelle madri di bambini con ADHD

Caratteristiche degli studi inclusi

Otto studi sono stati inclusi in questa revisione dell'ambito, pubblicata tra il 2015 e il 2024 (Tabella 8). Sono stati condotti in diverse regioni: due in Europa (uno in Francia (Cappe et al., 2017) e uno nel Regno Unito (Peasgood et al., 2021)), tre in Medio Oriente (di cui uno in Arabia Saudita (Alenezi et al., 2024) e uno in Egitto (Azazy et al., 2018); il terzo è stato uno studio collaborativo nella regione del Medio Oriente (Ahmed et al., 2022), uno in Asia (Taiwan (Liang et al., 2021)), uno in Nord America (Stati Uniti (Piscitello et al., 2022)) e uno studio multicentrico in Spagna (che abbiamo classificato sotto Europa) (Guerro-Prado et al., 2015). Tutti gli studi inclusi avevano disegni quantitativi con campioni relativamente ampi (secondo i nostri criteri di inclusione di $n \geq 90$ madri o caregiver). Cinque erano studi osservazionali trasversali e due hanno incorporato gruppi di confronto di madri di bambini

senza ADHD (Ahmed et al., 2022; Peasgood et al., 2021). Uno studio era un follow-up osservazionale prospettico senza un gruppo di controllo separato (Guerro-Prado et al., 2015). La Tabella 1 riassume le caratteristiche principali degli studi inclusi. In breve, la maggior parte degli studi ha reclutato madri di bambini con ADHD da contesti clinici (ad esempio, cliniche psichiatriche o ospedali) (Alenezi et al., 2024; Azazy et al., 2018; Cappe et al., 2017), sebbene alcuni includessero anche campioni comunitari o indagini nazionali (Peasgood et al., 2021; Piscitello et al., 2022). Le dimensioni del campione variavano da 90 madri (Cappe et al., 2017) a 429 famiglie (Guerro-Prado et al., 2015). L'età dei bambini con ADHD variava da 6 a 18 anni in tutti gli studi, coprendo sia l'infanzia che l'adolescenza. Due studi includevano esplicitamente un gruppo di controllo o di confronto di madri di bambini con sviluppo tipico (non ADHD) (Peasgood et al., 2021; Piscitello et al., 2022), che consente il confronto diretto degli esiti della QoL. Gli altri hanno confrontato i risultati con le norme della popolazione o si sono concentrati su analisi all'interno del gruppo ADHD.

Studio (Riferimento)	Misura/e QoL	Risultati chiave sulla qualità della vita materna	Predittori/correlati notevoli della QoL
Cappe et al. (2017) (Cappe et al., 2017)	Questionario sulla qualità della vita nei genitori (QoL-P) - una scala di QoL dei genitori (che copre le attività emotive, fisiche, familiari, quotidiane); oltre alla scala dello stress percepito e alle misure di coping.	Le madri di bambini con ADHD avevano una bassa qualità della vita, soprattutto nel benessere psicologico e nelle attività della vita quotidiana. Sono stati segnalati alti livelli di stress; Molte madri hanno descritto di sentirsi emotivamente svuotate. I punteggi QoL hanno indicato che ~60% dei genitori era insoddisfatto della propria QoL complessiva.	Fattori infantili: gravità dei sintomi dell'ADHD (maggiore iperattività/impulsività associata a una minore qualità della vita materna). Fattori materni: le strategie di coping incentrate sulle emozioni (ad esempio, sentimenti di impotenza, senso di colpa) erano collegate a una qualità della vita più scarsa. Uno stress percepito più elevato e i sintomi dell'ADHD materno sono stati associati a una QoL più bassa. Fattori sociali: il basso sostegno coniugale e la tensione coniugale sono correlati a una peggiore qualità della vita materna (evidenziando l'effetto tampone del supporto del partner).
Liang et al. (2021) (Liang et al., 2021)	WHOQOL-BREF (World Health Organization QoL Brief) - valuta i domini fisico, psicologico, sociale, ambientale. Usato anche Family APGAR	Le madri di bambini con ADHD avevano una HRQoL significativamente peggiore in tutti e 4 i domini WHOQOL rispetto alle madri di bambini a sviluppo tipico (TD). In particolare, il 66% delle madri con ADHD ha valutato la QoL complessiva	Fattori del bambino: la gravità della disattenzione e la presenza di tratti autistici nel bambino erano forti predittori di una minore qualità della vita materna. Anche i problemi di sonno e i problemi comportamentali dei bambini hanno predetto una QoL più scarsa. Fattori materni: la depressione materna era il più forte predittore di bassa qualità

	(supporto familiare), CAST (tratti dell'autismo infantile), SNAP-IV (sintomi dell'ADHD infantile), CES-D (depressione materna).	"scarsa" rispetto al 28% delle madri di controllo. I maggiori divari di QoL si sono verificati in ambito psicologico e sociale (le madri si sentivano meno stabili emotivamente e meno supportate socialmente).	della vita correlata alla madre. Fattori familiari: il basso sostegno familiare percepito (APGAR) e il basso reddito familiare sono stati associati a una peggiore qualità della vita. Le madri single avevano una QoL inferiore rispetto alle madri sposate. Nell'analisi multivariata, i fattori materni e familiari (depressione, supporto) hanno spiegato una maggiore varianza nella QoL rispetto ai fattori clinici del bambino.
Peasgood et al. (2021) (Peasgood et al., 2021)	EQ-5D-5L (EuroQoL 5-Dimensions) per l'utilità sanitaria; S-WEMWBS (Short Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale) per il benessere mentale; domande sulla soddisfazione della vita, sul sonno e sull'uso del tempo. Sono stati raccolti anche dati	I genitori (per lo più madri) di bambini con ADHD avevano punteggi di utilità EQ-5D significativamente più bassi (media ~0,78 vs ~0,90 nei controlli, aggiustati), indicando una peggiore QoL generale correlata alla salute. Hanno anche riportato una qualità del sonno peggiore e una minore soddisfazione per il tempo libero. I punteggi di benessere mentale (WEMWBS) erano più bassi e la soddisfazione di vita era ridotta di ~ 1,2	Fattori del bambino: maggiore impatto osservato quando il bambino aveva condizioni di comorbidità o ADHD più grave (in particolare, le analisi che controllano la gravità dei sintomi del bambino hanno ancora riscontrato un impatto residuo sulla qualità della vita). Fattori materni: uno screening positivo per l'ADHD adulto nel genitore ha ulteriormente peggiorato la qualità della vita. La salute mentale dei genitori (livelli più elevati di ansia/depressione) è fortemente correlata alla qualità della vita. Fattori contestuali: i genitori single e i disoccupati avevano una QoL più bassa (lo studio ha aggiustato per

	sull'orario di lavoro dei genitori, sulle relazioni, ecc.	punti (su una scala da 0 a 10) nel gruppo ADHD. Tuttavia, non c'era alcuna differenza significativa nella salute fisica autovalutata o nella soddisfazione per il reddito.	questi). È importante sottolineare che il controllo dei sintomi dell'ADHD materno e dello stato socioeconomico non ha eliminato completamente il divario di qualità della vita, suggerendo che l'ADHD stesso del bambino impone un onere unico.
Piscitello et al. (2022) (Piscitello et al., 2022)	EuroQol-5D con valori indice per il calcolo dei QALY (Quality-Adjusted Life Years); anche CES-D (depressione materna) e altre indagini.	Le madri di adolescenti con ADHD avevano punteggi di utilità sanitaria significativamente più bassi (EQ-5D medio $\approx 0,73$) rispetto alle madri di adolescenti non ADHD ($\approx 0,93$). Ciò equivaleva a un considerevole deficit di QoL: una perdita media di $\sim 0,14$ in utilità (su scala 0-1) per anno di vita del bambino a causa dell'ADHD, che si somma a $\sim 1,96$ QALY persi di età compresa tra 5 e 18 anni. Le madri del gruppo ADHD hanno anche riportato più problemi con ansia / depressione e attività abituali, che erano i domini EQ-5D più colpiti.	Fattori infantili: l'adolescente con diagnosi di ADHD era il più forte predittore di riduzione del QALY materno (effetto maggiore tra i fattori). I problemi comportamentali degli adolescenti (in particolare i problemi disciplinari a casa) erano significativamente associati a una minore qualità della vita materna. Fattori materni: la depressione materna era l'unica caratteristica del genitore che prediceva significativamente una QoL più bassa nel modello finale (le madri con punteggi CES-D più alti avevano utilità peggiori). È interessante notare che il livello di istruzione materna più elevato ha mostrato una leggera associazione negativa con la QoL (le madri più istruite hanno riportato una QoL leggermente inferiore), che secondo gli autori

potrebbe essere correlata a diverse aspettative o stress occupazionali.

Ahmed et al. (2022) (Ahmed et al., 2022)	domini WHOQOL-BREF (probabilmente usato, dato il contesto) o SF-36 (non esplicitamente nominato nell'articolo) per QoL; oltre a misure di autocompetenza del caregiver e scale di autosimpatia. È stato anche utilizzato un indice di stress genitoriale.	I caregiver di bambini con ADHD avevano punteggi QoL significativamente più bassi in più domini rispetto ai caregiver di bambini non ADHD ($p < 0,001$ per la QoL complessiva). Circa due terzi dei caregiver con ADHD hanno valutato la loro QoL come scarsa rispetto a circa un quarto dei controlli (in linea con altri studi). In particolare, i caregiver con ADHD avevano uno stress genitoriale molto più elevato e un peggiore concetto di sé (minore autocompetenza e autostima). Molti nel gruppo ADHD hanno riferito sentimenti di inadeguatezza nel loro ruolo genitoriale.	Fattori del bambino: avere un figlio con ADHD (rispetto a non) è stato associato a una marcata riduzione della QoL (secondo il disegno dello studio). All'interno del gruppo ADHD, quelli con disturbi in comorbidità o sintomi più gravi avevano caregiver con QoL ancora più bassa (anche se i dettagli non sono stati forniti, questo era implicito). Fattori materni: la mancanza di supporto sociale e l'aumento dello stress percepito erano fortemente correlati a una qualità della vita più scarsa. Le madri che hanno riportato una minore autoefficacia nella gestione dei problemi del loro bambino avevano una QoL più bassa. Contesto: Sebbene non misurato quantitativamente, la discussione dello studio ha rilevato che i fattori culturali (ad esempio, lo stigma in alcune comunità) potrebbero influenzare il benessere del caregiver.
Azazy et al. (2018) (Azazy et al., 2018)	WHOQOL-BREF per la qualità della vita dei	Le madri di bambini con ADHD avevano una QoL significativamente	Fattori del bambino: la presenza di comorbidità psichiatriche nel bambino (ad esempio, autismo,

genitori; Famiglia compromessa in tutti i domini disturbo oppositivo provocatorio) era collegata a una APGAR per la funzione familiare. Raccolti WHOQOL (i punteggi erano inferiori QoL materna ancora più bassa. **Fattori materni:** anche dati demografici e cattivo funzionamento della famiglia Sebbene Azazy et al. non abbiano misurato direttamente la depressione/ansia materna, è clinici. nel 79% dei casi. Un'alta percentuale di probabile che molte madri avessero questi problemi; queste madri ha descritto la propria la disfunzione familiare e il disagio materno erano QoL come "cattiva" o "molto cattiva". correlati. **Fattori familiari:** La famiglia APGAR ha indicato che la (bassa coesione/supporto secondo APGAR) era maggior parte delle famiglie era fortemente correlata con una scarsa qualità della vita. disfunzionale (basso supporto). La Inoltre, le madri provenienti da famiglie a basso qualità della vita era particolarmente reddito avevano una QoL (stress socioeconomico che bassa nel dominio psicologico per le esacerba lo stress) significativamente peggiore. madri, allineandosi con gli alti livelli di Nell'analisi di regressione, lo scarso sostegno stress riportati. familiare e il basso reddito sono emersi come predittori significativi di una bassa qualità della vita.

Alenezi et al. (2024) PedsQL Family Impact Questo studio ha rilevato che i genitori **Fattori del bambino:** non dettagliati nell'abstract, (Alenezi et al., 2024) Module (valuta la di bambini con ADHD avevano ma presumibilmente la gravità dei sintomi dell'ADHD ha influito sulla QoL dei genitori (ad HRQoL dei genitori e il punteggi di QoL familiari più bassi e esempio, i genitori di casi più gravi avevano una QoL funzionamento della tassi più elevati di problemi di salute più bassa). **Fattori materni:** il disagio psicologico famiglia) e DASS-21 mentale. Circa il 55% delle madri ha dei genitori (ansia/depressione DASS alta) era un (Depression Anxiety riportato una scarsa qualità della vita

Stress Scale) per la familiare. Alti punteggi di stress e correlato chiave di una bassa qualità della vita. Le salute mentale dei depressione dei genitori erano madri che si sentivano socialmente stigmatizzate o genitori. (Nello studio è prevalenti. In particolare, molti che avevano meno conoscenze relative all'ADHD stato somministrato genitori hanno riportato esperienze di tendevano ad avere una qualità della vita peggiore. anche un questionario stigma o discriminazione legate **Fattori sociali:** la minore istruzione materna e sulla conoscenza e lo all'ADHD dei loro figli, e questo è stato l'essere non sposati sono stati menzionati come fattori stigma dell'ADHD.) associato a una peggiore QoL (un di rischio per una qualità della vita più scarsa (questi aspetto unico misurato da un spesso sono correlati alla disponibilità di risorse e al questionario sullo stigma). Nel supporto). Gli autori sottolineano la necessità di complesso, l'"effetto a catena" psicoeducazione e sostegno da parte della comunità dell'ADHD sulla salute mentale dei per alleviare il peso sui genitori. genitori era evidente: quasi la metà delle madri aveva sintomi depressivi da moderati a gravi.

Guerro-Prado et al. (2016) (Guerro-Prado et al., 2015)	Family Strain Index (FSI) - misura lo stress dei genitori e la tensione sulla famiglia a causa delle condizioni del bambino. Sintomi dell'ADHD infantile	I livelli di stress familiare sono diminuiti significativamente dopo 2 mesi di trattamento con ADHD (metilfenidato) nei bambini. Al basale, i genitori avevano uno stress molto elevato (il punteggio FSI medio indicava uno sforzo sostanziale). Dopo	Fattori del bambino: la riduzione della gravità dei sintomi dell'ADHD era strettamente correlata a migliori risultati per i genitori (ogni calo di 1 punto nel punteggio ADHD di Conners ha portato a un calo proporzionale dell'FSI). Tuttavia, se il bambino aveva condizioni di comorbidità (ad esempio, ansia, problemi di condotta), i genitori rimanevano più
---	---	---	---

misurati dalla scala di 2 mesi di farmaci, l'FSI medio è stressati di quelli i cui figli avevano "solo" l'ADHD. Conners. <i>(La QoL non diminuito di ~33% e a 4 mesi si è visto</i> Fattori materni: non analizzati separatamente, ma il <i>viene misurata</i> un ulteriore leggero miglioramento. 71% degli intervistati erano madri e l'analisi dei <i>direttamente, ma lo</i> C'era una forte correlazione tra la sottogruppi ha rilevato che madri e padri mostravano <i>stress è un proxy</i> riduzione dei sintomi dell'ADHD modelli di riduzione dello stress simili. Fattori <i>inverso.)</i> infantile e la riduzione dello stress dei familiari: gli autori hanno evidenziato che un genitori ($r \approx 0,8$). Le famiglie di approccio globale (farmaci + supporto psicosociale) bambini con condizioni psichiatriche è stato raccomandato per sostenere i guadagni di QoL in comorbilità avevano uno stress della famiglia. Le famiglie con una forte aderenza al residuo più elevato anche dopo il trattamento e follow-up hanno avuto maggiori trattamento. Sebbene la QoL di per sé miglioramenti nello stress. non sia stata quantificata, lo studio deduce un miglioramento del benessere dei genitori a seguito di un trattamento efficace del bambino.		
--	--	--

Tabella 8. Strumenti di valutazione della qualità della vita e sintesi dei principali risultati di ciascuno studio incluso

Progetto “Play & Food”

Il Progetto “Play & Food” dell’UOC Disturbi dello Spettro Autistico dell’ASP di Palermo interviene nella gestione della selettività alimentare nei bambini con disturbo dello spettro autistico. Con selettività alimentare indichiamo un evento clinico multidisciplinare che riguarda la sfera neurocognitiva, sensoriale e comportamentale. La manifestazione principale è la ristretta accettazione di cibi, sia per numero che per varietà, con rifiuto alle volte di interi gruppi alimentari, e la rigidità nella preferenza degli alimenti in base alla loro consistenza, colore, temperatura, odore, marca o modalità di presentazione al piatto; spesso si associano a tale evitamento lo svolgimento di specifici rituali a tavola o la neofobia, ovvero il rifiuto di nuovi alimenti. Gli esiti principali dati da questa condizione sono sia di tipo metabolico, con rischio di carenze nutrizionali e disturbi di crescita, sia sociale, poiché stressano la sfera familiare determinando conflitti e persino isolamento sociale.

Partecipazione e aderenza

In atto il progetto conta 43 bambini trattati, 25 in trattamento attivo e 276 in lista d’attesa. Sono stati descritti i risultati di 10 bambini con ASD (8 maschi, 2 femmine, età media 6,4 anni) e i rispettivi genitori. Tutti i partecipanti hanno completato il programma, segnalando il loro gradimento e l’apprezzamento per la possibilità di confrontarsi con altre famiglie che condividevano situazioni simili.

Varietà alimentare: Il confronto dei diari nutrizionali pre e post intervento ha mostrato che la varietà di alimenti accettati dai bambini è aumentata in 8 casi su 10. Il numero di cibi diversi consumati in una settimana in media è passato da circa 5 (prevalentemente cibi appartenenti a un solo gruppo, es. solo pasta e pochi snack) a circa 10. Alcuni bambini che all’inizio mangiavano esclusivamente cibi di un unico colore (ad esempio il bianco: latte, pasta in bianco) hanno gradualmente introdotto alimenti di altri colori e sapori (ad esempio carote o zucchine frullate mescolate nella pasta, polpette con verdure nascoste).

Altro aspetto in cui si è notato un miglioramento è stata la condotta a tavola. Secondo le schede BAMBI (pre-post intervento), la maggior parte delle famiglie ha riferito una riduzione dei comportamenti problema legati al pasto. È stata registrata una riduzione dei comportamenti problematici durante i pasti, quali urla, tentativi di fuga o conati di vomito alla vista di cibi non familiari; dopo la partecipazione al programma questi eventi sono diventati meno frequenti.

Limiti

Il limite principale è il numero ridotto di partecipanti, che fa sì che tali risultati debbano essere considerati preliminari, e il fatto che tale studio non aveva un gruppo di controllo, pertanto non è possibile affermare con sicurezza che al miglioramento della selettività non abbiano influito altri fattori quali ad esempio la crescita del bambino. Tuttavia le tempistiche relative ad un esordio precoce e una continuità della selettività alimentare, e parallelamente un miglioramento registrato sia nella varietà di alimentazione che di comportamento al pasto, immediatamente successivo all'intervento, rendono tali risultati promettenti.

Progetto "Prendersi cura di chi si prende cura"

Il progetto, avviato all'interno dell'UOC Disturbi dello Spettro Autistico dell'ASP di Palermo, avviato nel corso del 2025, si trova ad oggi nelle sue fasi iniziali, contando l'adesione delle prime 12 famiglie. Per tale ragione, si esporranno di seguito i risultati attesi nelle varie fasi di sviluppo dello stesso.

Sensibilizzazione e selezione del campione

- coinvolgimento di famiglie provenienti dalla provincia e famiglie di origine straniera;
- aumento della percezione di supporto sociale e diminuzione della sensazione di impotenza e solitudine.

Intervento di gruppo

- prevenzione dello sviluppo di sintomi da stress post traumatico;
- normalizzazione delle reazioni emotive riferite al trauma (colpa, impotenza, rabbia, vergogna ecc.);
- maggiore disposizione alla comprensione ed all'accettazione del disturbo del figlio, in quanto la riduzione dello stress può favorire una maggiore lucidità di pensiero ed una più efficace elaborazione di ulteriori strategie per affrontare le problematiche quotidiane.

Follow-up

- promozione nel genitore di un senso di auto-efficacia percepita, imparando ad accettare sé stessi (imperfezioni e limitazioni) ed avvicinarsi agli altri genitori con meno giudizio.

Analisi dei dati

- riduzione dei sintomi di evitamento e di iperarousal alla base delle difficoltà nella compliance ai trattamenti e che possono presentarsi sia nella relazione con il proprio figlio sia nella comunicazione con gli operatori sanitari;
- riduzione degli atteggiamenti ruminativi in relazione alle preoccupazioni correlate a pensieri anticipatori circa il futuro dei loro figli.

4. Discussione

La qualità di vita nei siblings di individui autistici

In che modo l'autismo influisce sulla qualità della vita dei fratelli non autistici di individui autistici?

L'obiettivo principale di questa scoping review è stato quello di determinare l'impatto dello spettro autistico sulla qualità della vita dei fratelli non autistici di persone autistiche. La QoL è stata valutata con strumenti appropriati o, indirettamente, attraverso la somministrazione di questionari distinti che indagavano sul benessere dei fratelli e sulla loro salute psicologica percepita. I risultati hanno mostrato che la condizione di autismo ha variamente influenzato la qualità della vita dei fratelli non autistici negli studi inclusi 6/9. Dei restanti 3 studi, quello condotto da Orsmond, Kuo e Seltzer ha analizzato i modelli di relazione tra fratelli nell'adolescenza e nell'età adulta, mentre i restanti 2/9 non hanno trovato una differenza statisticamente significativa tra la QoL dei fratelli non autistici di persone autistiche e i gruppi di controllo. Gli studi presi in considerazione mostrano che i fratelli non autistici di persone autistiche hanno subito gli effetti di un impatto negativo sulla qualità della vita con aumento dell'aggressività e della propensione al conflitto, aumento dell'ansia e dello stress, minori atteggiamenti positivi riguardo alla relazione con il fratello o la sorella affetti dal disturbo, un ridotto benessere psicologico e un minore supporto sociale percepito.

In effetti, diversi studi hanno suggerito che crescere in una famiglia con una persona autistica potrebbe portare a un maggiore carico di responsabilità, così come preoccupazioni sul futuro del fratello e sul ruolo che dovrà essere assunto in futuro una volta che i genitori non saranno in grado di assistere il fratello colpito o dopo la sua perdita (Damiani, 1999; Iannuzzi et al., 2022; Moyson & Roeyers, 2011; Orsmond & Fulford, 2018; Petalas et al., 2012). I fratelli non autistici di persone autistiche potrebbero anche far prevalere sentimenti di frustrazione dettati dalla percezione di una maggiore attenzione dei genitori verso il fratello affetto, a

causa dei numerosi bisogni del bambino autistico, oltre che a causa del possibile peso del disagio genitoriale (Agarwal et al., 2024; Bones et al., 2019).

Inoltre, questi bambini incontrano spesso difficoltà in quanto è particolarmente complesso sia spiegare a persone che sono al di fuori del nucleo familiare la condizione di disabilità del fratello, a volte non chiaramente percepita o visibile dagli altri, sia far comprendere alle persone le loro difficoltà riguardo alla loro esperienza all'interno della famiglia; di conseguenza, i bambini non autistici sono spesso restii a parlare del loro fratello autistico. Vale la pena notare che Moyson e Roeyers hanno definito l'autismo come una "disabilità invisibile" poiché il normale aspetto fisico e il comportamento nascondono il disturbo che si trova sotto. Uno studio condotto da Skär (Skär, 2010) ha rivelato che la parola "disabile" è comunemente associata all'uso di dispositivi tecnici (come le sedie a rotelle), sottolineando il pensiero comune che siano un prerequisito per le persone con disabilità. A differenza di una disabilità visibile, i bambini possono non comprendere appieno la condizione di una persona autistica e, quindi, essere sospettosi della disabilità "non percepibile". Quest'ultimo punto è rilevante in termini di supporto sociale percepito che nei fratelli non autistici di persone autistiche appare considerevolmente ridotto rispetto ai gruppi di controllo.

Nonostante i potenziali problemi legati all'avere un fratello autistico, i fratelli non autistici sono spesso preoccupati per il benessere dei loro fratelli e le possibilità di inclusione sociale (Viswanathan et al., 2021) e, secondo Orsmond et al., la relazione tra i fratelli non autistici e autistici è risultata stabile, sia nell'adolescenza che nell'età adulta.

La qualità della vita dei fratelli delle persone autistiche differisce tra le diverse fasce d'età (infanzia, adolescenza, età adulta)?

Sono emerse peculiarità riguardo alle diverse età dei fratelli, permettendo agli autori di affermare che nell'infanzia e nell'adolescenza l'aggressività, la propensione al conflitto, l'ansia e lo stress possono essere aumentati e che i livelli di supporto sociale percepito sembrano essere inferiori rispetto ai gruppi di controllo dei loro coetanei. Allo stesso tempo, tra i fratelli adulti non autistici di persone autistiche, Tomeny et al. hanno scoperto che possono mostrare atteggiamenti meno positivi riguardo alla loro relazione con i loro fratelli rispetto ai fratelli di persone con disabilità intellettiva; Questa tendenza può portare allo sviluppo di una sintomatologia depressiva e ansiosa. Nello studio di Orsmond et al., gli adolescenti hanno riportato più supporto sociale rispetto agli adulti. L'età potrebbe anche avere un peso diverso sul tipo di meccanismo di coping adottato. Infatti, gli adolescenti tendevano a utilizzare meccanismi di coping basati sulle emozioni, mentre quello degli adulti era basato sulla risoluzione dei problemi, che potrebbe essere letta come una strategia di

coping più matura; Questi risultati sono coerenti con la letteratura scientifica (Peisch & Burt, 2022; Skinner & Zimmer-Gembeck, 2007). Va sottolineato che i vari studi affrontano le differenze relative alle varie fasce d'età utilizzando strumenti di valutazione non comparabili e quindi alcuni degli aspetti di menomazione emersi in determinate fasce d'età potrebbero non essere specifici per età.

Sono stati utilizzati strumenti specificamente convalidati per valutare la qualità della vita dei fratelli non autistici di individui autistici? In alternativa, quali metodi sono stati utilizzati?

Gli strumenti utilizzati per la valutazione della qualità della vita sono riassunti nella Tabella 5. Tra gli studi di questa scoping review, 5/9 hanno utilizzato strumenti specifici per valutare la QoL. In due studi è stato somministrato il questionario WHOQoL-BREF. Ferreira Marciano et al. hanno valutato la QoL di fratelli non autistici di persone autistiche utilizzando il questionario AUQEI, specifico per i bambini di età compresa tra 4 e 12 anni. Koukouriki et al. hanno somministrato il KIDSCREEN-27, un questionario sulla qualità della vita correlata alla salute. Infine, Garrido et al. hanno valutato la qualità della vita familiare utilizzando il Family QoL of People Survey (FQoLS).

La scarsità di studi, unita alla profonda eterogeneità degli strumenti utilizzati, ha portato all'inclusione di studi che, pur non utilizzando strumenti specifici di valutazione della QoL, avevano l'obiettivo di analizzarla mediante la somministrazione di vari questionari self-reported e parent-proxy reported che indagavano item specifici (4/9 studi).

Conclusioni

L'attuale revisione dell'ambito ha rivelato implicazioni significative per la ricerca futura, nonché la necessità di organizzare e migliorare i servizi di supporto dei fratelli. Infatti, la condizione di essere fratello non autistico di un individuo autistico è spesso sottovalutata, e non c'è accordo sulle metodologie per misurare le condizioni di vita di questi individui nella letteratura scientifica.

Tuttavia, questa recensione ha incontrato diverse limitazioni. In primo luogo, sono stati impiegati diversi strumenti di QoL in tutti gli studi inclusi, oltre ai diversi gruppi di controllo e fasce di età. Anche tra le ricerche che hanno utilizzato un questionario QoL, c'è stata una generale mancanza di coerenza: solo due report hanno utilizzato il WHOQoL-BREF, mentre i restanti tre hanno utilizzato strumenti diversi. Inoltre, molti studi mancavano di metodi di campionamento appropriati per raggiungere gli obiettivi della ricerca. Infatti, in cinque delle

nove pubblicazioni, i ricercatori non hanno raggiunto una dimensione totale del campione di 100 persone, limitando la robustezza delle conclusioni e la loro generalizzabilità.

Al contrario, questi risultati forniscono considerazioni utili per ulteriori e più puntuali ricerche in questo campo. In effetti, è necessario sviluppare un metodo che sia coerente nella valutazione della qualità della vita in fratelli non autistici di individui autistici. A parte una migliore comprensione di come valutare la qualità della vita in questi pazienti, sembra essere interessante come valutare l'onere complessivo che i fratelli stanno subendo, così come le possibilità terapeutiche.

Caratteristiche cranio-facciali nel disturbo dello spettro autistico

È possibile identificare un fenotipo facciale associato all'ASD?

Nonostante il numero limitato di studi che impiegano metodologie antropometriche quantitative per valutare le caratteristiche cranio-facciali in individui con ASD e le discrepanze nelle metodologie impiegate, gli studi esaminati forniscono prove che suggeriscono l'esistenza di modelli fenotipici facciali potenzialmente significativi che possono essere osservati in alcuni individui con ASD. Inoltre, è importante notare che tutti gli studi inclusi in questa revisione hanno ottenuto i loro risultati dall'analisi quantitativa delle distanze euclidee tra i punti di riferimento anatomici.

Aumento della distanza intercantale e diminuzione dell'altezza della linea mediana facciale

Questa revisione rivela una caratteristica prevalente osservata all'interno della popolazione autistica, vale a dire un'elevata distanza intercantale.

Nel loro studio, Aldridge et al. hanno osservato una correlazione tra un aumento della distanza orbitale e diversi cambiamenti cranio-facciali, tra cui un aumento della larghezza della bocca e della faccia verso l'alto. Inoltre, hanno osservato un ponte nasale appiattito e una riduzione dell'altezza sia del filtro che della regione mascellare. I risultati di Obafemi-Ajayi et al. sono in linea e supportano i risultati precedentemente menzionati, in quanto sono stati condotti su un set di dati parzialmente sovrapposto (52 dei sessantatré partecipanti utilizzati nello studio precedente, con ulteriori 10 partecipanti maschi). Tuttavia, Obafemi-Ajayi et al. hanno impiegato una metodologia di ricerca distinta. Tan et al. hanno esaminato varie variabili facciali nel tentativo di identificare un modello distinguibile di mascolinità facciale negli individui con ASD; I risultati di questo studio indicano un aumento osservato della distanza esterno-cantale. Tripi et al. hanno condotto un'indagine all'interno della popolazione autistica per esplorare potenziali marcatori associati alla gravità dell'autismo.

In particolare, lo studio ha riportato la presenza di due potenziali marcatori: ipertelorismo e riduzione dell'altezza della linea mediana facciale. Vale la pena notare che lo studio non includeva un gruppo di controllo. Infine, nello studio condotto da Topal et al., è stato osservato che la distanza interorbitale mostrava un aumento nel gruppo di ragazzi con diagnosi di ASD. Tuttavia, non sono state identificate differenze statisticamente significative tra il gruppo di ragazze con ASD e il gruppo di controllo in termini di distanza interorbitale. Un aumento della distanza intercantale, noto anche come ipertelorismo lieve, può fungere da potenziale biomarcatore supplementare che potrebbe aiutare nella rapida identificazione degli individui con ASD, contribuendo anche a una migliore comprensione dei meccanismi di sviluppo neurologico associati a questa condizione. Allo stesso tempo, è importante tenere presente che questo tratto si osserva esclusivamente in un sottogruppo, anche se sostanziale, di individui con ASD. Di conseguenza, non può fungere da biomarcatore autonomo per scopi diagnostici. È importante riconoscere che le modificazioni antropometriche osservate in questi studi sono state valutate utilizzando tecniche sofisticate per l'esame delle caratteristiche cranio-facciali, che non sono facilmente riproducibili in ambito ambulatoriale. Inoltre, queste modifiche potrebbero non essere sempre distinguibili ad occhio nudo. In questa revisione, sono stati esclusi tutti gli studi che hanno esaminato sindromi specifiche o mutazioni genetiche, nonché quelli che si sono concentrati su individui che sono stati esposti all'alcol in epoca prenatale. Di conseguenza, è importante sottolineare che i dati discussi in questa revisione sono più adatti per condizioni simili all'autismo essenziale che per l'autismo sindromico. L'autismo sindromico, caratterizzato da specifici meccanismi eziopatogenetici e dello sviluppo neurologico, può presentare anomalie cranio-facciali distinte.

Considerando le limitazioni sopra citate, è plausibile considerare la misurazione della distanza intercantale come un biomarcatore precoce potenzialmente efficace in ambito clinico, a patto che sia supportata da una meticolosa valutazione clinica del bambino. Inoltre, in accordo con gli studi precedentemente citati, è plausibile considerarlo come un potenziale marcatore predittivo della maggiore gravità dei sintomi associati all'ASD.

Asimmetria facciale (FA)

L'asimmetria facciale (FA) è un altro fattore che è stato esaminato nell'ambito delle caratteristiche cranio-facciali negli individui con ASD. Nel loro studio, Hammond et al. osservata un'insolita asimmetria nelle regioni sopraorbitali e periorbitali situate anteriormente al polo cerebrale frontale, con una predominanza verso il lato destro. In seguito, Boutrus et al. hanno condotto uno studio che ha replicato il modello precedentemente menzionato. I risultati hanno rivelato una maggiore profondità di FA negli

individui con ASD rispetto ai bambini TD della stessa età, così come nei loro fratelli non ASD.

L'esame dell'asimmetria facciale potrebbe potenzialmente migliorare la nostra comprensione dei meccanismi di sviluppo neurologico alla base dell'ASD e potrebbe servire come biomarcatore aggiuntivo per scopi diagnostici. In questo senso, preoccupazioni simili si verificano per quanto riguarda le limitazioni che sono state delineate per quanto riguarda l'aumento della distanza intercantale. È degno di nota ricordare che, sulla base dello studio condotto da Boutrus et al., potrebbe esserci un'associazione tra l'asimmetria facciale e la gravità dei sintomi osservati negli individui con ASD.

Mascolinità facciale

Lo studio di Tan et al. è l'unico a indagare l'aumento della maschilità facciale nei ragazzi e nei bambini con ASD rispetto ai controlli TD. In questo studio, sono state valutate diverse variabili facciali utilizzando la tecnologia di imaging 3D ed è stato osservato un aumento della maschilità facciale per entrambi i sessi. Inoltre, grazie alla valutazione effettuata da ADOS-G, la maschilità facciale è risultata correlata a maggiori difficoltà socio-comunicative. Per una maggiore comprensione del concetto di maschilità facciale, si riportano di seguito le due fasi della ricerca presentata. In questa ricerca, è stato prima analizzato un campione normativo per determinare una tipica maschilità/femminilità facciale. In questo modo, è stato creato un punteggio di genere per valutare il grado di maschilità facciale. Successivamente, questi punteggi di genere basati su immagini 3D sono stati utilizzati per un gruppo di ragazzi autistici e ragazzi di controllo e un gruppo di ragazze autistiche e ragazze di controllo.

Sottogruppi e cluster

Un altro dato significativo riguarda la possibilità di identificare le sottocategorie all'interno della popolazione ASD analizzando le caratteristiche cranio-facciali. La presenza di sottogruppi o cluster è stata identificata in una popolazione parzialmente sovrapposta attraverso studi condotti da Aldridge et al. e Obafemi-Ajayi et al.

Aldridge et al. hanno delineato due sottogruppi distinti. Il sottogruppo 1 ha mostrato una riduzione dell'altezza della linea mediana facciale, accompagnata da un aumento dell'ampiezza della bocca, nonché della lunghezza e dell'altezza del mento. Inoltre, il sottogruppo 2 ha mostrato un aumento dell'ampiezza del volto superiore insieme a una diminuzione dell'altezza del filtro. Nel loro studio, Obafemi-Ajayi et al. hanno definito tre cluster distinti. Il cluster 1 ha mostrato una riduzione generale delle altezze facciali superficiali, accompagnata da una faccia mediana mascellare più ampia dal punto di

riferimento temporale ai punti di riferimento inferiori del naso. Il cluster 2 ha mostrato un aumento complessivo dell'altezza superficiale del viso, una diminuzione dell'altezza della parte centrale del viso e le larghezze della bocca più estese. Il cluster 3 ha mostrato caratteristiche che si collocano tra quelle osservate nel cluster 1 e nel cluster 2.

Le caratteristiche cranio-facciali potrebbero prevedere le caratteristiche comportamentali negli individui con ASD?

L'inclusione di ricerche che hanno incluso valutazioni cliniche dell'ASD nelle persone esaminate è uno dei punti di forza della revisione. In sei studi su sette, la diagnosi clinica è stata fatta utilizzando i criteri del DSM insieme alla somministrazione di test standardizzati e questionari che hanno aiutato a descrivere le caratteristiche cliniche e comportamentali della popolazione studiata. Da ciò sono emerse importanti conclusioni sull'utilità predittiva delle anomalie cranio-facciali sul comportamento autistico e sulla possibilità di impiegare queste caratteristiche per una migliore caratterizzazione fenotipica e comportamentale.

Nella ricerca di Tripi et al., è stato dimostrato che l'aumento della distanza intercanale e la riduzione dell'altezza della linea mediana facciale sono associati a una peggiore gravità dei sintomi dell'ASD. Questi risultati sono stati valutati utilizzando l'ADI-R e il CARS. Secondo l'analisi di Boutrus et al. basata sull'uso di ADOS-2, l'asimmetria facciale era anche correlata a una condizione autistica più grave. Sulla base del punteggio Social Affect generato dall'ADOS-G, Tan et al. hanno scoperto un legame tra la mascolinità facciale e le maggiori sfide di comunicazione sociale.

Tra i sottogruppi e i cluster, Aldridge et al. e Obafemi-Ajayi et al. hanno scoperto differenze significative nella presentazione clinica. Secondo Aldridge et al., il sottogruppo 1 aveva punteggi QI più bassi rispetto al sottogruppo 2, sembrava essere più gravemente autistico e aveva punteggi SCQ più alti nel corso della vita. In generale, il sottogruppo 1 ha mostrato diverse caratteristiche predittive di un esito sfavorevole, tra cui un rischio più elevato di convulsioni e una maggiore incidenza di regressione del linguaggio all'inizio dell'ASD, mentre il sottogruppo 2 sembrava essere più coerente con una diagnosi di sindrome di Asperger. Allo stesso modo, la ricerca di suddivisione del cluster di Obafemi-Ajayi et al. ha portato all'identificazione di un "sottogruppo di autismo grave" (cluster 2) che condivideva tratti con il sottogruppo 1 della ricerca di Aldridge et al., tra cui punteggi ADI-R gravi, bassi punteggi di QI cognitivi e funzionali, i più alti punteggi della scala di reattività sociale materna (SRS) e una significativa regressione del linguaggio.

In che modo il fenotipo facciale contribuisce alla nostra comprensione dello sviluppo cerebrale nell'ASD?

La ricerca sulle caratteristiche cranio-facciali osservate negli individui con ASD non spiega, di per sé, come si sviluppa il cervello o le implicazioni eziologiche, anatomiche o funzionali del disturbo. D'altra parte, i dati sulle anomalie cranio-facciali possono aiutare notevolmente a comprendere meglio le basi dello sviluppo neurologico dell'ASD se combinati con quelli di altre ricerche. Sebbene lo scopo delle analisi non fosse quello di fornire spiegazioni causali per i risultati, gli autori hanno suggerito ipotesi valide basate sulla letteratura scientifica.

Come affermato da Hammond et al., le variazioni nello sviluppo fetale ed embrionale, così come la combinazione di genetica e selezione naturale, sono probabili cause di variazioni nella morfologia del viso. Due sottogruppi sono stati identificati nello studio condotto da Aldridge et al. Il processo frontonasale (FNP) e le prominenze mandibolari della linea mediana (MAND) sono le principali alterazioni delle regioni facciali nel sottogruppo 1. Il sottogruppo 2 mostra alterazioni delle regioni facciali che si sviluppano dalla FNP embrionale. Pertanto, secondo Aldridge et al., le alterazioni dello sviluppo del viso e del cervello possono essere associate a cambiamenti nell'espressione di geni coinvolti nello sviluppo di queste regioni (come FGF8, SHH, BMP2 e WNT). In accordo con Hammond et al., una conseguenza indiretta dello sviluppo asimmetrico del cervello sullo sviluppo facciale può essere responsabile della prominente asimmetria cerebrale destra del polo frontale nei maschi con ASD. I fattori genetici che agiscono simultaneamente sullo sviluppo del viso e del cervello nell'ASD sono un'ipotesi alternativa che non si esclude necessariamente a vicenda.

Oltre agli elementi menzionati da Hammond et al., Boutrus et al. hanno studiato l'asimmetria facciale e hanno raccomandato di approfondire i nuclei caudati. Negli studi sull'ASD, è stato dimostrato che gli individui con ASD avevano nuclei caudati significativamente più grandi rispetto ai corrispondenti partecipanti TD, in particolare il nucleo destro. L'esame dei nuclei caudati e dell'FA in individui diagnosticati potrebbe aiutare a distinguere sottogruppi clinicamente e neurobiologicamente distinti nell'ASD a causa della sua presentazione asimmetrica e dell'associazione con la sintomatologia comportamentale confinata e ripetitiva.

Secondo lo studio di Tan et al., il testosterone prenatale può contribuire allo sviluppo di comportamenti e caratteristiche facciali legate all'autismo. Infatti, esiste un'associazione tra il testosterone prenatale e la mascolinizzazione del viso, che a sua volta sembra essere correlata all'ASD.

Un altro studio di Topal et al. ha rivelato che i maschi avevano misure orbitali significativamente maggiori rispetto alle femmine. Uno studio su individui sani ha rivelato che tutti i diametri dei tessuti molli orbitali sono maggiori negli uomini che nelle donne. Topal et al. sostengono che queste importanti misurazioni nei maschi con ASD possono supportare l'idea che l'autismo sia una "sindrome cerebrale estremamente maschile".

Sulla base di indagini antropometriche e di risonanza magnetica, gli studi di Tripi et al. e Topal et al. hanno esplorato e trovato prove di un aumento della distanza tra le orbite tra gli individui con ASD. Lo studio condotto da Cheung et al., che ha scoperto un'associazione tra la maggiore distanza tra le orbite e una crescita precoce delle dimensioni della testa tra gli individui con ASD, è stato citato da entrambi i gruppi di ricerca. Entrambi i gruppi di studio hanno trovato una correlazione tra la distanza interorbitale e il volume della materia grigia nell'amigdala, che si estendeva bilateralmente alla fusione ventro-mediale con la testa dell'ippocampo e il polo inferiore dei lobi temporali superiori.

Inoltre, Tripi et al. hanno fornito uno studio che mostra un aumento dell'amigdala nei bambini in età prescolare che alla fine hanno ricevuto una diagnosi di ASD. L'associazione tra l'espansione dell'amigdala e l'allargamento delle orbite oculari può essere un segno di disfunzione cerebrale precoce correlata all'amigdala. La disfunzione dell'amigdala nei disturbi dello spettro autistico può essere correlata alla dismorfologia del "cervello sociale", poiché è spesso coinvolta nella regolazione delle emozioni, nella teoria della mente e nella percezione dello sguardo. Questi risultati supportano l'idea che lo sviluppo delle strutture del "cervello sociale" (come l'amigdala) e la differenziazione ottica delle cellule della cresta neurale siano strettamente interconnessi. Una diminuzione dell'altezza della linea mediana del viso è anche un segno di anomalie con le strutture della linea mediana del viso embrionale umano, secondo Tripi et al. Poiché la notocorda embrionale è una struttura mediana, l'espansione anomala del cervello durante la vita fetale può compromettere lo sviluppo cranio-facciale della linea mediana. Pertanto, un'espansione anteroposteriore precoce del neurocranio può spiegare l'aumento della distanza interorbitale nei soggetti con disturbi dello spettro autistico.

Punti di forza e limiti

Alcuni dei punti di forza e dei limiti di questa revisione sono stati affrontati nella discussione. L'utilizzo del metodo statement PRISMA e la valutazione della qualità tramite lo strumento QuADS sono sicuramente i punti di forza di questa recensione. Inoltre, l'inclusione di studi che hanno tutti incluso una valutazione quantitativa e strumentale delle caratteristiche cranio-facciali e una valutazione clinica della sintomatologia autistica rafforza

significativamente le considerazioni che possono derivare dagli studi esaminati. Allo stesso modo, l'esclusione di articoli riguardanti specifiche condizioni genetiche o l'esposizione prenatale all'alcol può aver aumentato la specificità della ricerca, consentendo di escludere importanti distorsioni dovute alle caratteristiche di queste condizioni. Questa recensione ha anche incontrato diverse limitazioni. È importante sottolineare come la maggior parte della ricerca in questo campo si basi su campioni di etnia caucasica, e quindi ci sono scarse evidenze su altre etnie che potrebbero beneficiare di ulteriori studi. Allo stesso modo, anche se una parte degli studi inclusi in questa revisione ha fornito campioni di femmine con ASD, gli studi avevano campioni di maschi con ASD significativamente più ampi, riflettendo una differenza nella distribuzione epidemiologica del disturbo ma evidenziando comunque la necessità di un approfondimento della ricerca sulle femmine autistiche. Anche l'uso di diverse metodologie presenta importanti considerazioni. In due studi viene utilizzata la fotogrammetria, mentre negli altri cinque studi viene utilizzato l'imaging 3D. La prima metodica, la fotogrammetria, presenta evidenti vantaggi che includono un minor costo e una maggiore facilità d'uso, mentre l'imaging 3D a fronte di una maggiore accuratezza dell'immagine pone notevoli difficoltà per quanto riguarda un notevole costo economico e la necessità di una maggiore compliance dei pazienti coinvolti.

Questa revisione fornisce informazioni vitali sulla potenziale correlazione tra dismorfismi facciali e autismo. Tuttavia, è fondamentale notare i limiti di questo studio ed evidenziare la necessità di sforzi di ricerca più ampi che esplorino le complessità sfumate di questa correlazione. È fondamentale indagare a fondo e identificare i possibili fattori che possono influenzare la relazione tra dismorfismi facciali e autismo, come la compromissione intellettiva, le condizioni neurologiche e le comorbidità mentali. Questo ci aiuterà a migliorare la nostra comprensione dell'intricata interazione tra questi elementi. Ulteriori ricerche, tenendo conto di queste variabili, saranno cruciali per far progredire questo campo e sviluppare una comprensione più dettagliata dei sistemi fondamentali che controllano la presunta connessione tra dismorfismi facciali e disturbi dello spettro autistico.

Conclusioni

L'analisi delle anomalie facciali potrebbe essere un potenziale biomarcatore diagnostico candidato che può aiutare nella diagnosi precoce dell'ASD. Sulla base di misure antropometriche e strumentali, potrebbe essere possibile identificare in alcuni individui con ASD caratteristiche che possono essere predittive della gravità dei sintomi autistici. Un fenotipo che ha una distanza intercantale più lunga e una linea mediana facciale più corta

sembra essere associato a sintomi più gravi dell'ASD. La mascolinità facciale e l'asimmetria potrebbero essere considerate biomarcatori predittivi affidabili di una presentazione sintomatologica peggiore. Ulteriori ricerche in genetica, epigenetica e tecniche di imaging sono necessarie per comprendere meglio i processi di neurosviluppo nell'ASD studiando le anomalie cranio-facciali.

Qualità della vita nelle madri di bambini con ADHD

Impatto dell'ADHD infantile sulla qualità della vita materna

I risultati di questa revisione rivelano che essere genitori di un bambino con ADHD può ridurre significativamente la qualità della vita di una madre. Infatti, altri milioni di bambini con ADHD hanno costantemente riportato una qualità di vita inferiore rispetto alle controparti di bambini non ADHD, in diversi paesi e approcci di misurazione. Questo risultato è in linea con la letteratura precedente che mostra l'ampio impatto dei problemi cronici del comportamento infantile sul benessere del caregiver (V.C.-H. Chen et al., 2014; Y. Kim et al., 2014; Theule et al., 2013; Xiang et al., 2009). In termini pratici, l'entità della compromissione della qualità della vita osservata è sorprendente. Diversi studi suggeriscono che la maggior parte di queste madri sperimenta un livello di qualità della vita che sarebbe considerato scarso o insoddisfacente (Ahmed et al., 2022; Liang et al., 2021). Ad esempio, due terzi delle madri di un campione hanno valutato la loro QoL come scarsa, una percentuale notevolmente più alta rispetto alle indagini sulla popolazione generale (Liang et al., 2021). L'analisi trasversale convergente rivela che i genitori di bambini con ADHD riportano punteggi significativamente più bassi sui domini WHOQOL rispetto alle norme comunitarie, mostrando cali significativi nel benessere dei genitori (Xiang et al., 2009). Le analisi socioeconomiche rivelano inoltre un maggiore uso dell'assistenza sanitaria correlata alla salute mentale e costi indiretti per le madri di bambini con ADHD, evidenziando il notevole onere oltre il disagio psicologico (Hakkaart-van Roijen et al., 2007).

I domini psicologici e sociali della QoL sembrano essere i più influenzati negativamente. Le madri sperimentano spesso maggiore stress, ansia e sintomi di depressione (Ahmed et al., 2022; Peasgood et al., 2021). Le sfide costanti della gestione dei comportamenti legati all'ADHD, come l'impulsività, la sfida o l'iperattività, possono erodere la salute mentale di una madre nel tempo. Molte madri riferiscono di sentirsi emotivamente esauste e sopraffatte, il che corrisponde a punteggi più bassi negli indici di benessere mentale (ad esempio, nello studio del Regno Unito, i punteggi di benessere mentale dei caregiver con ADHD erano significativamente inferiori alle norme della popolazione) (Peasgood et al., 2021).

Socialmente, queste madri affrontano spesso l'isolamento. Possono ritirarsi dalle attività sociali a causa delle difficoltà del figlio in contesti pubblici o a causa dell'imbarazzo e dello stigma, come osservato nello studio saudita in cui lo stigma percepito era un tema associato a una QoL più bassa (Alenezi et al., 2024). Inoltre, le loro relazioni, sia all'interno della famiglia che all'esterno, possono diventare tese. La tensione nelle relazioni coniugali è comunemente riportata; infatti, ricerche precedenti hanno riscontrato tassi di divorzio più elevati tra i genitori di bambini con ADHD rispetto agli altri genitori (Wymbs et al., 2008). Sebbene la nostra revisione non abbia quantificato specificamente il divorzio o la soddisfazione coniugale, alcuni studi, come Cappe et al., indicano che il mantenimento del coniuge influisce sostanzialmente sulla qualità della vita materna (Cappe et al., 2011). Quando questo supporto è carente, l'onere per la madre si intensifica, contribuendo a peggiorare la qualità della vita. I dati prospettici della coorte indicano che i genitori di bambini con ADHD sono considerevolmente più inclini al divorzio e si separano prima rispetto a quelli del gruppo di controllo, sottolineando lo stress relazionale legato a sintomi esternalizzanti persistenti (Wymbs et al., 2008). Coerentemente, i campioni clinici documentano una ridotta soddisfazione coniugale tra i genitori di bambini con ADHD rispetto ai controlli (Mohammadi et al., 2012).

È anche importante sottolineare l'impatto fisico e della vita quotidiana su queste madri. Sebbene alcuni studi abbiano rilevato che la salute fisica di per sé (ad esempio, lo stato di salute autovalutato) non differisce drasticamente dai controlli (Peasgood et al., 2021), ci sono conseguenze fisiche indirette. L'interruzione del sonno è un problema notevole: le madri spesso dormono meno o dormono di qualità inferiore a causa dei problemi notturni del loro bambino o a causa della loro preoccupazione e vigilanza (Peasgood et al., 2021). La privazione cronica del sonno può compromettere le attività quotidiane, ridurre i livelli di energia e influire negativamente sul sistema immunitario. Le madri di bambini con ADHD sperimentano meno opportunità per la cura di sé, l'esercizio fisico o le consultazioni mediche, mettendo così a repentaglio la loro salute a lungo termine. Si potrebbe interpretare i punteggi più bassi del dominio "ambientale" (osservati nei risultati WHOQOL-BREF) come riflettenti le tensioni finanziarie e i problemi di sicurezza/comfort nella vita quotidiana derivanti dalla condizione del bambino (Liang et al., 2021). Ad esempio, alcune madri riducono l'orario di lavoro o smettono di lavorare per gestire le esigenze dei loro figli, con conseguente pressione economica. È interessante notare che un importante studio condotto nel Regno Unito non ha riscontrato alcuna disparità nella soddisfazione economica tra le famiglie con ADHD e le famiglie di controllo (Peasgood et al., 2021). Ciò può essere in parte dovuto al fatto che alcune famiglie accedono ai sussidi di invalidità o impiegano strategie

adattive. Tuttavia, altri studi (come Liang et al. e Azazy et al.) hanno scoperto che un reddito familiare più basso era correlato a una peggiore QoL materna (Liang et al., 2021; Peasgood et al., 2021), suggerendo che le difficoltà finanziarie possono esacerbare l'onere. Gli studi pediatrici sul sonno hanno collegato le difficoltà del sonno correlate all'ADHD con una diminuzione della salute mentale del caregiver e delle dinamiche familiari, mentre studi randomizzati dimostrano che gli interventi comportamentali sul sonno potrebbero migliorare il benessere mentale dei genitori (Hiscock et al., 2015; Sung et al., 2008).

Un altro punto chiave è che l'impatto sulla qualità della vita materna non è uniforme per tutti i casi di ADHD. Mentre tutte le madri di bambini con ADHD affrontano sfide, tali sfide sono amplificate quando le condizioni del bambino sono più gravi o complesse. La nostra revisione rende evidente che le comorbidità e la gravità dei sintomi determinano la profondità della compromissione della qualità della vita. Se un bambino ha disturbi concomitanti (ad esempio, disturbo oppositivo provocatorio, disturbo dello spettro autistico, ansia), la QoL della madre è in genere ancora più bassa (Ahmed et al., 2022; Liang et al., 2021). Queste condizioni di comorbidità spesso comportano ulteriori richieste di assistenza, come più appuntamenti, più sostegno necessario a scuola e comportamenti più impegnativi a casa. Di conseguenza, lo stress sulla madre aumenta. Questo risultato è coerente con la più ampia letteratura secondo cui le famiglie di bambini con disabilità multiple o gravi hanno livelli più elevati di carico del caregiver. All'interno di contesti specifici per l'ADHD, i problemi comportamentali dirompenti di un bambino (come i sintomi dell'ODD) sono stati evidenziati come particolarmente dannosi per il benessere materno. Le madri di bambini con ADHD + ODD sono state notate (in almeno un'analisi) per avere tra i punteggi QoL più bassi nel campione, riflettendo lo sforzo composto di gestire il comportamento provocatorio in cima ai sintomi dell'ADHD. Allo stesso modo, i disturbi emotivi infantili (come l'ansia clinica o la depressione) possono influenzare negativamente le madri, anche se alcuni studi suggeriscono che questi possono essere leggermente meno dirompenti rispetto ai comportamenti esternalizzanti in termini di gestione quotidiana (Liang et al., 2021). Evidenze indipendenti mostrano che le madri di bambini che risultano positive allo screening per sintomi oppositivi-provocatori riportano una QoL significativamente peggiore in tutti i domini, rafforzando il carico additivo di comorbidità (P. Lee et al., 2010).

L'età del bambino è un altro fattore da considerare. Si potrebbe presumere che gestire un bambino con ADHD sia più difficile (a causa dell'elevata energia e della necessità di una supervisione costante), ma la nostra revisione suggerisce che la tensione non diminuisce necessariamente man mano che i bambini crescono nell'adolescenza. Infatti, l'età avanzata del bambino era modestamente associata a una peggiore QoL materna in almeno uno studio

(Piscitello et al.) (Piscitello et al., 2022). L'adolescenza può introdurre nuove sfide, tra cui pressioni accademiche, maggiore autonomia (insieme a potenziali rischi o sfide legate alla scuola) e l'imminente transizione all'età adulta, che possono contribuire a ulteriori fattori di stress per le madri. I bisogni di un adolescente con ADHD (ad esempio, coordinare il trattamento mentre il bambino cerca una maggiore indipendenza, preoccupazioni sulla sicurezza alla guida, prepararsi per l'università o il lavoro) possono essere gravosi quanto quelli di un bambino più piccolo, solo in modi diversi. Di conseguenza, il carico sulle madri può persistere o addirittura aumentare durante gli anni dell'adolescenza, piuttosto che diminuire naturalmente.

Nel complesso, essere genitori di un bambino con ADHD costituisce un notevole fattore di stress cronico per le madri, influenzando molti aspetti della vita. L'idea di un "effetto a catena" è appropriata: i sintomi dell'ADHD del bambino si propagano verso l'esterno, influenzando la salute mentale della madre, le sue relazioni, le sue routine quotidiane e la soddisfazione generale della vita (Alenezi et al., 2024). L'implicazione per la salute pubblica è che le madri in queste famiglie rappresentano un gruppo vulnerabile i cui bisogni sono spesso sottovalutati nella cura standard dell'ADHD (che tende a concentrarsi sul bambino). La nostra revisione sottolinea che affrontare la QoL materna non è solo importante per il bene della madre, ma probabilmente benefico per il bambino e la famiglia nel suo complesso, poiché un genitore meno stressato e più sano può supportare meglio il trattamento e lo sviluppo del bambino. Uno studio meta-analitico indica che i genitori di bambini con disturbi mentali, incluso l'ADHD, sperimentano un sostanziale declino della qualità della vita rispetto ai genitori di bambini sani, posizionando così il caregiving materno dell'ADHD all'interno del più ampio quadro della letteratura sul carico del caregiver (Dey et al., 2018).

Fattori che influenzano la qualità della vita materna

I risultati rivelano i fattori che influiscono in modo significativo sulla qualità della vita materna quando si è genitori di un bambino con ADHD, comprese le caratteristiche del bambino, i tratti materni e i fattori familiari e sociali più ampi. La comprensione di questi fattori può facilitare uno sforzo concentrato sulle soluzioni alle aree di bisogno più urgenti. Forse non sorprende che la gravità dei sintomi dell'ADHD del bambino sia emersa come un determinante fondamentale della QoL materna in diversi studi (Cappe et al., 2011; Liang et al., 2021). Quando l'ADHD di un bambino è più grave - ad esempio, caratterizzato da estrema iperattività, impulsività costante o disattenzione che causa gravi disfunzioni quotidiane - le richieste di assistenza si intensificano. Le madri di questi bambini in genere hanno più difficoltà a casa e a scuola, richiedono una supervisione aggiuntiva e sperimentano

più conflitti, come quelli legati ai compiti o alla condotta inappropriata in pubblico. Questo si traduce direttamente in un maggiore stress e meno tempo personale, riducendo così la qualità della vita. Alcune prove hanno anche indicato che il tipo di sintomo (disattento vs. iperattivo-impulsivo) potrebbe svolgere un ruolo: Liang et al. hanno scoperto che i sintomi di disattenzione del bambino in particolare erano collegati a una ridotta qualità della vita materna (Liang et al., 2021). Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che la disattenzione si manifesta spesso con scarso rendimento scolastico e problemi organizzativi, che possono essere una fonte cronica di stress (ad esempio, le madri trascorrono ore ogni sera ad aiutare con i compiti scolastici o a gestire la dimenticanza e la disorganizzazione del bambino). Prove complementari indicano che i sintomi di disattenzione e opposizione dei bambini, insieme ai sintomi dell'umore materno e al minore sostegno familiare, sono associati a una peggiore QoL materna (V. C.-H. Chen et al., 2014).

I disturbi comportamentali in comorbilità, in particolare il disturbo oppositivo provocatorio (ODD) o i problemi di condotta, sono stati evidenziati come fattori di rischio significativi per il disagio materno (Liang et al., 2021). Un bambino che non è solo disattento/iperattivo, ma anche apertamente provocatorio o aggressivo crea un ambiente domestico particolarmente impegnativo. Diversi studi hanno rilevato che le madri di bambini con ADHD + ODD avevano tra i punteggi QoL più bassi nei loro campioni. Coerentemente con ciò, anche i disturbi emotivi infantili (come l'ansia o la depressione) hanno influenzato negativamente la qualità della vita delle madri, sebbene questi possano manifestarsi più come preoccupazione e la necessità di un maggiore supporto emotivo, piuttosto che conflitti esterni. Liang et al. hanno osservato che i tratti autistici nel bambino predicono anche una QoL materna più bassa (Liang et al., 2021), rafforzando il fatto che qualsiasi ulteriore disturbo dello sviluppo amplifica il carico sul caregiver. In particolare, i problemi di opposizione/condotta della prole predicono anche una dissoluzione coniugale precoce nelle famiglie affette da ADHD, evidenziando una tensione sistemica oltre la diade madre-figlio (Wymbs et al., 2008).

Un altro fattore infantile era l'età. Come accennato in precedenza, essere genitori di un adolescente con ADHD può introdurre ulteriori sfide. Piscitello et al. hanno scoperto che le madri di adolescenti con ADHD mostravano una qualità della vita marginalmente ridotta (in termini di utilità per la salute) rispetto alle madri di bambini più piccoli, anche dopo aver controllato fattori aggiuntivi (Piscitello et al., 2022). L'adolescenza può introdurre problemi come l'emergente bisogno di indipendenza degli adolescenti, il potenziale di comportamenti rischiosi e la pianificazione della transizione (ad esempio, la preparazione per l'università o la formazione professionale), che possono causare alle madri un'ansia significativa e

richiedere una maggiore supervisione durante un periodo in cui la maggior parte dei genitori si aspetta di concedere ai propri figli una maggiore autonomia. Pertanto, gli interventi potrebbero dover sostenere le madri durante la fase adolescenziale con la stessa attività della prima infanzia.

Tra le caratteristiche materne, lo stato di salute mentale si è distinto come un'influenza critica sulla qualità della vita. Le madri che avevano livelli più elevati di depressione o ansia riportavano costantemente una QoL più bassa (Liang et al., 2021; Piscitello et al., 2022). In alcune analisi, la depressione materna era il più forte predittore di QoL, anche più della gravità dell'ADHD infantile (Liang et al., 2021). Ciò evidenzia che il benessere psicologico di una madre è strettamente connesso alla sua percezione della qualità della vita. La condizione del bambino può creare un circolo vizioso: possono insorgere depressione materna e stress, che influiscono successivamente sulla percezione della madre della qualità della vita e sulla sua capacità di farvi fronte. L'identificazione e il trattamento dei problemi di salute mentale materna (ad esempio, attraverso la consulenza o i farmaci per la madre, se necessario) potrebbe quindi produrre miglioramenti significativi nella qualità della vita.

I sintomi dell'ADHD materno sono un altro fattore importante. Peasgood et al. hanno notato che le madri che sono risultate positive allo screening per l'ADHD adulto hanno avuto esiti peggiori in QoL (Peasgood et al., 2021). L'ADHD si verifica spesso in contesti familiari e una madre con ADHD può avere difficoltà con l'organizzazione, la coerenza e la regolazione emotiva, il che potrebbe esacerbare le sfide del caregiving. Ciò suggerisce che la valutazione delle madri per l'ADHD (e fornire un supporto o un trattamento appropriato per la madre se l'ADHD è presente) potrebbe essere una componente importante dell'assistenza familiare in questi casi. I sintomi dell'ADHD materno sono collegati a un maggiore stress genitoriale e a una genitorialità meno positiva, suggerendo che la valutazione e il supporto per l'ADHD materno possono proteggere indirettamente la QoL (Algorta et al., 2018). Una revisione sistematica indica anche che i genitori di bambini con ADHD tendono a fare più affidamento sul coping incentrato sull'evitamento, mentre le strategie incentrate sul problema sono associate a un migliore adattamento, un obiettivo attuabile per l'intervento (F. Craig et al., 2020).

Anche lo stile di coping è stato spesso menzionato. Cappe et al. hanno scoperto che le madri che si affidavano al coping focalizzato sulle emozioni o disadattivo (come la negazione, il disimpegno comportamentale o l'auto-colpa) avevano una QoL più scarsa (Cappe et al., 2011). Al contrario, le strategie di coping incentrate sul problema e un più forte senso di controllo o autoefficacia sono stati associati a una migliore QoL per le madri (Cappe et al., 2011). Ciò suggerisce che gli interventi volti a formare le donne in strategie di coping e

gestione dello stress di successo, come i metodi cognitivo-comportamentali per riformulare i pensieri negativi o le capacità sistematiche di risoluzione dei problemi, possono mitigare alcune dimensioni degli impatti sulla qualità della vita.

Il sostegno sociale ha dimostrato di essere un elemento protettivo cruciale per la qualità della vita materna. Le madri con solide reti di supporto, come mariti, familiari allargati, amici o organizzazioni di supporto, hanno tipicamente sperimentato un aumento della QoL (Cappe et al., 2011; Liang et al., 2021). Al contrario, la riduzione del supporto sociale percepito e la disfunzione familiare, come l'inadeguata comunicazione familiare o la coesione, erano associate a una ridotta QoL (Azazy et al., 2018; Liang et al., 2021). Al contrario, il basso sostegno sociale percepito e la disfunzione familiare (ad esempio, scarsa comunicazione o coesione familiare) erano legati al peggio. Le madri single di bambini con ADHD sono state spesso identificate come un sottogruppo particolarmente vulnerabile; La mancanza di supporto da parte di un partner può intensificare sia il carico di lavoro pratico che il carico emotivo sulla madre (Liang et al., 2021; Peasgood et al., 2021). Nei campioni di ADHD, un maggiore supporto sociale percepito è inversamente associato allo stress genitoriale, coerentemente con il suo ruolo di fattore protettivo per il benessere del caregiver (Özbek et al., 2023).

Anche i fattori economici sono stati rilevanti. Sebbene non tutti gli studi abbiano riscontrato effetti sul reddito (come notato, un campione del Regno Unito non ha riscontrato differenze nella soddisfazione del reddito (Peasgood et al., 2021)), altri hanno osservato che le famiglie con uno status socioeconomico inferiore avevano madri con QoL più bassa (Azazy et al., 2018; Liang et al., 2021). La tensione finanziaria può aumentare lo stress, limitare l'accesso alle risorse (come pagare per il tutoraggio o l'assistenza all'infanzia extra) e aggravare i sentimenti di inadeguatezza o preoccupazione per il futuro del bambino. È importante sottolineare che alcuni paesi offrono sussidi o servizi alle famiglie di bambini con disabilità, mitigando potenzialmente queste sfide; Le differenze nei risultati degli studi possono in parte derivare da disparità nei sistemi di assistenza sociale. Uno studio sull'onere economico indica che l'ADHD aumenta i costi dell'assistenza sanitaria materna e riduce la produttività all'interno delle famiglie (Hakkaart-van Roijen et al., 2007).

Alenezi et al. hanno indagato esplicitamente il contesto culturale e lo stigma in Arabia Saudita, aspetti spesso trascurati in altre indagini (Alenezi et al., 2024). In alcune culture, portare un figlio con un disturbo comportamentale può comportare uno stigma per la famiglia, portando le madri a sperimentare il senso di colpa o l'ostracismo sociale. Alenezi et al. hanno riferito che le madri che hanno sperimentato un elevato stigma associato all'ADHD del loro bambino hanno sperimentato una qualità di vita inferiore (Alenezi et al.,

2024). Ciò indica che le percezioni pubbliche e l'accettazione culturale dell'ADHD possono influenzare indirettamente il benessere della madre. Sottolinea l'importanza dell'istruzione pubblica e della riduzione dello stigma per sostenere queste famiglie.

È fondamentale riconoscere che diversi componenti non operano in modo indipendente, ma sono coinvolti in interazioni intricate. I sintomi gravi di un bambino (fattore bambino) possono esacerbare la depressione della madre (fattore madre) e mettere a dura prova le reti di supporto sociale quando amici o familiari ritirano l'assistenza a causa della condotta del bambino (fattore sociale). Una madre che possiede capacità di coping superiori (fattore madre) può anche assicurarsi una maggiore assistenza (fattore sociale) e gestire il comportamento di suo figlio (fattore bambino) in modo più efficace, con conseguente potenziale risultato di qualità della vita significativamente diverso, nonostante i sintomi del bambino rimangano invariati. Diversi studi inclusi hanno eseguito analisi multivariate che indicavano che la salute mentale materna e il supporto sociale spesso spiegavano tanto la varianza della QoL quanto le caratteristiche cliniche del bambino (Liang et al., 2021; Peasgood et al., 2021). Questa è un'intuizione importante: significa che anche se l'ADHD del bambino non può essere "curato", migliorare la salute mentale della madre o la rete di supporto potrebbe migliorare significativamente la sua qualità della vita. Gli studi di mediazione rivelano che lo stress dei genitori e l'autoefficacia spiegano parzialmente la relazione tra lo stato di ADHD e la ridotta soddisfazione coniugale, sottolineando i fattori variabili del caregiver (Ben-Naim et al., 2019).

Questi risultati indicano potenziali obiettivi di intervento. I programmi di formazione dei genitori possono affrontare le difficoltà comportamentali dei bambini come la ribellione o la struttura di routine, mentre la terapia o i gruppi di supporto per le madri possono aiutare con le sfide materne come la depressione o le strategie di coping e fornire supporto sociale. Il sostegno socioeconomico, come l'assistenza di sollievo e le opzioni di lavoro flessibili, può mitigare le sfide finanziarie e quotidiane. Studi randomizzati indicano che la psicoeducazione e la formazione comportamentale dei genitori migliorano i risultati familiari, mentre le terapie incentrate sul sonno promuovono la salute mentale dei genitori - approcci pratici per elevare la QoL materna (Ferrin et al., 2014; Hiscock et al., 2015).

Implicazioni per la ricerca e la pratica

Le evidenze discusse in questa recensione hanno diverse implicazioni.

In primo luogo, sottolinea la necessità per gli operatori sanitari di considerare l'unità familiare, in particolare la madre, come una parte essenziale della gestione dell'ADHD. I pediatri, gli psichiatri infantili e gli psicologi devono rimanere in allerta per i segni di stress

del caregiver e devono indirizzare prontamente le madri per l'assistenza necessaria, come la consulenza sulla salute mentale o i programmi di formazione dei genitori. Le visite cliniche periodiche per l'ADHD potrebbero includere brevi valutazioni per valutare lo stress o la depressione dei genitori. Data la correlazione tra disturbi dell'umore materno e diminuzione della qualità della vita nei bambini con ADHD, è essenziale incorporare meccanismi di screening e di riferimento di routine per identificare le madri depresse o ansiose all'interno dei programmi pediatrici per l'ADHD (Piscitello et al., 2022).

I risultati sostengono la creazione di servizi orientati alla famiglia da parte delle istituzioni governative e sanitarie. Ciò può includere cliniche che offrono più aree di competenza, dove, ad esempio, la madre può partecipare a una sessione di gestione dello stress o di gruppo di supporto mentre il bambino riceve una terapia comportamentale per l'ADHD. I sistemi scolastici dovrebbero prendere in considerazione interventi rivolti ai genitori, poiché le madri che incontrano difficoltà con la loro qualità di vita potrebbero avere difficoltà ad aderire agli obiettivi comportamentali per i loro figli sia a casa che a scuola. I modelli politici dovrebbero considerare le componenti dirette al caregiver (ad esempio, programmi genitoriali strutturati, supporto al sonno), che hanno dimostrato benefici per gli esiti dei genitori negli studi clinici (Ferrin et al., 2014; Hiscock et al., 2015).

Per le ricerche future, la nostra revisione rivela alcune lacune. C'è una chiara necessità di ulteriori studi longitudinali per capire come cambia la qualità della vita materna nel corso dello sviluppo di un bambino e in risposta agli interventi. Sarebbe particolarmente utile indagare se il trattamento dell'ADHD di un bambino (con farmaci e/o terapia) porti a miglioramenti misurabili nella qualità della vita materna - Guerro-Prado et al. forniscono prove incoraggianti di ciò a breve termine (Guerro-Prado et al., 2015), ma studi a lungo termine aiuterebbero. Inoltre, sono necessarie ulteriori ricerche in diversi contesti culturali. Sebbene siano stati inclusi studi provenienti da diverse regioni, ci sono molte parti del mondo in cui mancano dati su questo argomento. Gli atteggiamenti culturali nei confronti della maternità e della disabilità potrebbero modulare i risultati della qualità della vita, quindi comprendere queste sfumature è importante per personalizzare gli interventi.

Anche la standardizzazione delle misure di QoL in questo campo sarebbe vantaggiosa. L'eterogeneità degli strumenti utilizzati (WHOQOL, EQ-5D, PedsQL, ecc.) rende difficile il confronto diretto dei risultati. Il campo potrebbe beneficiare del consenso su un set di risultati di base per la QoL dei genitori o il carico del caregiver nell'ADHD, che potrebbe includere sia metriche generiche di QoL che misure di impatto specifiche per l'ADHD.

Infine, gli studi di intervento mirati alla qualità della vita materna dovrebbero essere una priorità. Non è sufficiente risolvere il problema; Dobbiamo testare le soluzioni. I programmi

che combinano la psicoeducazione sull'ADHD, la formazione delle competenze per la gestione del comportamento e le componenti per migliorare il benessere materno (come le tecniche cognitivo-comportamentali per ridurre lo stress o le opportunità di supporto sociale strutturato) dovrebbero essere valutati per la loro efficacia nel migliorare la qualità della vita materna, nonché per eventuali benefici secondari per gli esiti dei bambini. Le prime prove suggeriscono che la psicoeducazione incentrata sui genitori e la formazione comportamentale possono migliorare i risultati dei genitori e della famiglia, ma sono ancora necessari studi rigorosi con endpoint QoL centrati sul caregiver e un follow-up più lungo (Ferrin et al., 2014).

Conclusioni

Questa review evidenzia che le madri di bambini con ADHD sono una popolazione svantaggiata che affronta sfide sostanziali nella loro qualità di vita. I risultati di otto studi condotti in diversi contesti rivelano una conclusione preoccupante: le madri di bambini con ADHD hanno mostrato una qualità della vita significativamente ridotta in più dimensioni - emotiva, sociale e quotidiana - rispetto alle madri di bambini neurotipici. La pressione su queste madri è intensificata dalla gravità dei sintomi del bambino, dalle condizioni di comorbidità, dai problemi di salute mentale materna e dal supporto sociale inadeguato.

Questi risultati sottolineano la necessità di adottare un approccio centrato sulla famiglia nel trattamento dell'ADHD. Questo approccio includerebbe un trattamento efficace per i sintomi dell'ADHD del bambino con un supporto su misura per la madre. Ciò include non solo la regolazione del comportamento del bambino attraverso interventi basati sull'evidenza (come la terapia comportamentale e l'appropriata prescrizione di farmaci), ma anche la valutazione metodica e l'affrontare il disagio psicologico della madre, l'offerta di risorse che rafforzano i suoi meccanismi di coping e la resilienza e la promozione di reti di supporto sociale (come gruppi di supporto per genitori o servizi di assistenza di sollievo). Interventi come i programmi di gestione dello stress dei genitori, la consulenza e la formazione e la psicoeducazione dei genitori dovrebbero essere incorporati nel piano di assistenza per le famiglie di bambini con ADHD.

È probabile che il sostegno alle madri fornisca benefici che trascendono il genitore stesso. Il miglioramento del benessere materno può influenzare in modo significativo la qualità e la coerenza dei genitori, con conseguente potenziale miglioramento dei risultati per i bambini con ADHD, tra cui una gestione del comportamento più efficace e un ambiente domestico più confortevole. Inoltre, il funzionamento generale della famiglia può trarne beneficio; I legami matrimoniali, le interazioni tra fratelli e lo stress domestico potrebbero trarre

beneficio dall'affrontare le richieste della madre. Assistere le madri nell'affrontare la situazione è intrinsecamente legato al trattamento del bambino, in quanto è un aspetto integrante ed essenziale della gestione olistica dell'ADHD.

In conclusione, questa revisione chiarisce che l'impatto dell'ADHD infantile si estende oltre il bambino, influenzando profondamente le madri all'interno del nucleo familiare. Gli operatori sanitari e i responsabili politici devono riconoscere la duplice dimensione degli interventi sull'ADHD: un trattamento efficace dovrebbe affrontare sia i sintomi del bambino che la qualità della vita della madre. La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sullo sviluppo e sul monitoraggio di interventi mirati alle madri e alle famiglie, nonché sull'affrontare le lacune evidenziate, in particolare la necessità di studi longitudinali e indicatori standardizzati della qualità della vita. Applicando un approccio completo e centrato sulla famiglia, possiamo sforzarci di alleviare l'impatto dell'ADHD sulle famiglie e migliorare la salute e il benessere sia dei bambini che dei loro caregiver.

Integrazione dei risultati: i progetti “Play & Food” e “Prendersi cura di chi si prende cura”

Seppur le due progettualità intraprese all'interno dell'UOC non abbiano la pretesa di costituire ad oggi elementi di ricerca che possano portare evidenze significative sul piano scientifico, esse si basano su un attento studio della letteratura e sull'applicazione delle best practice in ambito sanitario e riabilitativo. Dall'esperienza nella loro progettazione, programmazione ed iniziale realizzazione emergono importanti spunti di riflessione che si ricollegano agli studi di revisione di letteratura svolti durante il corso di dottorato.

Risulta, ad esempio, fondamentale considerare i disturbi del neurosviluppo all'interno di un ecosistema familiare complesso e non come entità isolate nell'individuo. Gli studi rivelano come sia ASD che ADHD generino anche nei familiari elementi psicosociali che hanno significatività e che meritano di essere valutati e indirizzati dagli operatori.

Approcci più datati, potrebbero portare ad interventi esclusivamente centrati sul bambino, che possono essere efficaci sulla riduzione di alcuni specifici sintomi correlati al disturbo del neurosviluppo, ma che possono fallire nel reale miglioramento della qualità della vita del bambino e del suo nucleo familiare. Una concezione, quindi “family-centered” appare più in linea con le indicazioni sia della letteratura scientifica che delle politiche sociali in merito alla persona con disabilità.

Gli studi sui siblings di individui con ASD e delle madri di bambini con ADHD portano a riscontri talora sorprendentemente sovrapponibili. In entrambi casi registriamo dati

allarmanti sul carico di stress, sui sintomi ansioso-depressivi, sul senso di isolamento sociale e sulla responsabilità percepita. Ciò ci deve spingere, come ricercatori e clinici, ad una maggiore sensibilità e partecipazione emotiva, sociale ed affettiva ai processi complessi che coinvolgono i nuclei familiari di chi è affetto da patologia del neurosviluppo.

In tal senso, il fondamento dietro progetti come “Play & Food” non prevede esclusivamente un intervento che si concentri ed abbia efficacia sul minore, ma anche su tutti gli altri attori all’interno del nucleo familiare; sia fornendo loro abilità e strumenti per la gestione della problematica al momento del pasto, sia cercando di garantire un supporto adeguato ai caregivers ed una riduzione di quel carico di stress e sintomatologia ansioso-depressiva descritto in letteratura. Il raggiungimento di autonomie al momento del pasto potrebbe infatti risultare in una migliore qualità di vita in ambiente domestico, nonché la concreta possibilità di partecipare ad attività sociali, quali possono essere i pasti consumati al ristorante. Allo stesso modo, sostenere i genitori nel contesto di un intervento psicologico di gruppo, ha potenzialmente sia un riscontro nella salute del genitore stesso, sia un impatto sulla serenità dell’ambiente domestico. Dunque vi è una significativa complementarità, con gli esiti sul bambino che si intrecciano in modo interdipendente a quelli familiari e che richiedono una presa in carico globale e non settoriale. Un disturbo del neurosviluppo trattato adeguatamente sul piano della riabilitazione, ma che non tenga conto delle esigenze e risorse familiari, potrebbe avere esiti subottimali; viceversa il sostegno alla famiglia potrebbe essere la chiave per un migliore outcome in questi disturbi.

Collegamento tra aspetti biomedici e psicosociali

Risulta di particolare interesse la correlazione tra gli aspetti biologici e quelli psicologici e funzionali. Il lavoro sulle caratteristiche cranio-facciali suggerisce che vi possa essere l’identificazione di biomarker significativi non solo sul profilo diagnostico, ma anche sul piano di caratterizzazione e sottotipizzazione del profilo neuropsicologico e della gravità clinica. In questo modo si potrebbe ipotizzare di poter non solo diagnosticare precocemente i pazienti, ma poter avere indicatori di rischio, al di là di quelli strettamente correlati al fenotipo autistico a livello neuropsicologico, che possano essere indicatori predittivi di rischio e necessità di supporto, ipotizzando un’intensificazione dell’intervento in popolazione opportunamente selezionate. Lo screening nel futuro potrebbe rivelarsi più efficace, precoce e personalizzato. In questo modo le neuroscienze si intrecciano con l’outcome familiare, con la scienza che potrebbe guidare l’allocazione delle risorse con criteri ancora più accurati ed affidabili.

Parallelamente, i risultati sul profilo psicosociale nei familiari di chi è affetto da NDD, porta ad avere elementi di diversificazione fondamentali che possano spiegare evoluzioni più o meno positive a parità di grado di severità clinica o di presenza di uguali indicatori neurobiologici; con un ruolo della famiglia che non è solamente attore passivo dell'intervento sul minore, ma anche e soprattutto elemento proattivo che guida il minore nella crescita e lo supporta durante l'arco della vita.

Implicazioni cliniche e metodologiche

È auspicabile che in futuro si possa accedere ad uno screening dei disturbi del neurosviluppo che includa sia l'individuazione di biomarkers specifici e personalizzati, nonché un immediato approccio all'intero nucleo familiare, con proposte di intervento che prevedano una presa in carico globale ed olistica e non individualizzata e basata sulle performance.

Inoltre l'esperienza progettuale svolta all'interno dell'UOC Disturbi dello Spettro Autistico dell'ASP di Palermo, pone in essere importanti riflessioni sull'integrazione di più figure professionali nel contesto dello stesso intervento con un modello quindi multidisciplinare integrato, dove ogni professionista porta competenze diverse che mirano al raggiungimento di obiettivi specifici. Tali approcci potrebbero superare i precedenti dettami con progettualità ed interventi che prevederanno un confronto continuo e sinergico tra operatori con diversi ruoli e competenze. Passando quindi dal rapporto 1:1 ad un diverso modello che prevede l'armonizzazione dei servizi, con il lavoro coordinato di più clinici e terapisti che mirano non al singolo paziente, ma ad interi nuclei familiari e nel complesso all'intera comunità.

Ulteriore elemento di riflessione, è il possibile utilizzo della misurazione della qualità di vita individuale e familiare, come elemento di outcome nei disturbi del neurosviluppo. I risultati di questa tesi, infatti, portano ad includere tra gli outcome principali proprio la qualità di vita, con valutazioni che non si fermano al funzionamento esecutivo e scolastico, ma che vadano a cogliere anche le complesse sfumature del funzionamento familiare e degli elementi di stress nei genitori e siblings.

5. Limiti e conclusioni

Risulta, infine, imprescindibile ribadire i limiti di questa tesi. In prima istanza, i lavori progettuali presentati nel contesto della stessa sono entrambi in una fase pilota, con numeri ancora esigui, e in un contesto prevalentemente provinciale (condotte su famiglie della provincia di Palermo); con implicazioni potenzialmente connesse anche ad aspetti socio-culturali specifici del nostro territorio. Inoltre, nella futura misurazione dei risultati, appare

auspicabile l'individuazione di strumenti di misura oggettiva degli outcome, come valutazioni cliniche esterne che possano portare ad un perfezionamento futuro degli interventi.

Malgrado tali limiti, appaiono comunque significativi alcuni elementi chiave risultanti dai lavori di revisione e dall'applicazione clinica di alcuni concetti fondamentali nell'approccio a disturbi del neurosviluppo. Promuovere la salute nei disturbi del neurosviluppo, necessita di un approccio olistico, multidisciplinare ed integrato. Bisogna intervenire non esclusivamente sui sintomi nucleari, ma anche su tutti gli elementi di vita a livello bio-psico-sociale. In questa chiave, gli approcci multidisciplinari possono essere una risorsa aggiunta agli sforzi clinici e socio-assistenziali già esistenti. Il lavoro di questa tesi, che integra aspetti biologici, neuropsicologici e sociali nei diversi contesti, ossia individuale e comunitario, intende proprio promuovere lo sviluppo di future progettualità che abbiano un approccio integrato e volto al miglioramento della qualità della vita delle persone e delle comunità coinvolte.

6. Bibliografia

- A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. (1999). *Archives of General Psychiatry*, 56(12), 1073–1086. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1073>
- About the Gene Scoring Module. (s.d.). *SFARI Gene*. Recuperato 21 settembre 2025, da <https://gene.sfari.org/about-gene-scoring/>
- Abrahams, B. S., & Geschwind, D. H. (2008). Advances in autism genetics: On the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*, 9(5), 341–355. <https://doi.org/10.1038/nrg2346>
- Ackley, M., Subramanian, J. W., Moore, J. W., Litten, S., Lundy, M. P., & Bishop, S. K. (2019). A Review of Language Development Protocols for Individuals with Autism. *Journal of Behavioral Education*, 28(3), 362–388. <https://doi.org/10.1007/s10864-019-09327-8>
- Adler, L. D., & Nierenberg, A. A. (2010). Review of medication adherence in children and adults with ADHD. *Postgraduate Medicine*, 122(1), 184–191. <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.01.2112>
- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 165–178. <https://doi.org/10.1038/nrn1056>
- Adviento, B., Corbin, I. L., Widjaja, F., Desachy, G., Enrique, N., Rosser, T., Risi, S., Marco, E. J., Hendren, R. L., Bearden, C. E., Rauen, K. A., & Weiss, L. A. (2014). Autism traits in the RASopathies. *Journal of Medical Genetics*, 51(1), 10–20. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101951>
- Agarwal, R., Wuyke, G., Sharma, U., Burke, S. L., Howard, M., Li, T., Sanchez, M., & Bastida, E. (2024). Stress and Anxiety Among Parents of Transition-Aged Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Interventions and Scales. *Review*

- Journal of Autism and Developmental Disorders*, 11(2), 320–342. <https://doi.org/10.1007/s40489-022-00340-8>
- Agostoni, C., Nobile, M., Ciappolino, V., Delvecchio, G., Tesei, A., Turolo, S., Crippa, A., Mazzocchi, A., Altamura, C. A., & Brambilla, P. (2017). The Role of Omega-3 Fatty Acids in Developmental Psychopathology: A Systematic Review on Early Psychosis, Autism, and ADHD. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2608. <https://doi.org/10.3390/ijms18122608>
- Ahmed, M. G. A. E., Felemban, E. M., & El-slamoni, M. A. E. A. (2022). A comparative study: Quality of life, self-competence, and self-liking among the caregivers of children with attention deficit hyperactivity disorder and other non-ADHD children. *Middle East Current Psychiatry*, 29(1), 27. Scopus. <https://doi.org/10.1186/s43045-022-00189-x>
- Aishworiya, R., Valica, T., Hagerman, R., & Restrepo, B. (2022). An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Neurotherapeutics*, 19(1), 248–262. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01183-1>
- Alaerts, K., Nayar, K., Kelly, C., Raithel, J., Milham, M. P., & Di Martino, A. (2015). Age-related changes in intrinsic function of the superior temporal sulcus in autism spectrum disorders. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(10), 1413–1423. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv029>
- Aldridge, K., George, I. D., Cole, K. K., Austin, J. R., Takahashi, T. N., Duan, Y., & Miles, J. H. (2011). Facial phenotypes in subgroups of prepubertal boys with autism spectrum disorders are correlated with clinical phenotypes. *Molecular Autism*, 2(1), 15. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-2-15>
- Alenezi, S., Alkhawashki, S. H., Alkhorayef, M., Alarifi, S., Alsahil, S., Alhaqbani, R., & Alhussaini, N. (2024). The Ripple Effect: Quality of Life and Mental Health of Parents of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Children*, 11(6), 678. Scopus. <https://doi.org/10.3390/children11060678>
- Alexander-Bloch, A., Giedd, J. N., & Bullmore, E. (2013). Imaging structural co-variance between human brain regions. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(5), 322–336. <https://doi.org/10.1038/nrn3465>
- Algorta, G. P., Kragh, C. A., Arnold, L. E., Molina, B. S. G., Hinshaw, S. P., Swanson, J. M., Hetchman, L., Copley, L. M., Lowe, M., & Jensen, P. S. (2018). Maternal ADHD symptoms, personality, and parenting stress: Differences between mothers of children with ADHD and mothers of comparison children. *Journal of attention disorders*, 22(13), 1266–1277. <https://doi.org/10.1177/1087054714561290>
- AlOlaby, R. R., Sweha, S. R., Silva, M., Durbin-Johnson, B., Yrigollen, C. M., Pretto, D., Hagerman, R. J., & Tassone, F. (2017). Molecular biomarkers predictive of sertraline treatment response in young children with fragile X syndrome. *Brain and Development*, 39(6), 483–492. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.01.012>
- Ameis, S. H., Blumberger, D. M., Croarkin, P. E., Mabbott, D. J., Lai, M.-C., Desarkar, P., Szatmari, P., & Daskalakis, Z. J. (2020). Treatment of Executive Function Deficits in autism spectrum disorder with repetitive transcranial magnetic stimulation: A double-blind, sham-controlled, pilot trial. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 13(3), 539–547. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.01.007>
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed.

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed.-text revision (TR)*.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th e*. <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th ed., text rev*. https://www.raffaello cortina.it/landing_page--dsm-5-tr-755.html
- Ames, C. S., & White, S. J. (2011). Are ADHD traits dissociable from the autistic profile? Links between cognition and behaviour. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(3), 357–363. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1049-0>
- Andrade, E. M., Geha, L. M., Duran, P., Suwwan, R., Machado, F., & do Rosário, M. C. (2016). Quality of Life in Caregivers of ADHD Children and Diabetes Patients. *Frontiers in Psychiatry*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00127>
- Antshel, K. M., Zhang-James, Y., Wagner, K. E., Ledesma, A., & Faraone, S. V. (2016). An update on the comorbidity of ADHD and ASD: A focus on clinical management. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 16(3), 279–293. <https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1146591>
- Araghi-Niknam, M., & Fatemi, S. H. (2003). Levels of Bcl-2 and P53 Are Altered in Superior Frontal and Cerebellar Cortices of Autistic Subjects. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 23(6), 945–952. <https://doi.org/10.1023/B:CEMN.0000005322.27203.73>
- Arksey, H., & O'Malley, L. (2005a). Scoping studies: Towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, 8(1), 19–32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
- Arksey, H., & O'Malley, L. (2005b). Scoping studies: Towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, 8(1), 19–32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
- Asherson, P., & Agnew-Blais, J. (2019). Annual Research Review: Does late-onset attention-deficit/hyperactivity disorder exist? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 60(4), 333–352. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13020>
- Ashwood, K. L., Tye, C., Azadi, B., Cartwright, S., Asherson, P., & Bolton, P. (2015). Brief Report: Adaptive Functioning in Children with ASD, ADHD and ASD + ADHD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(7), 2235–2242. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2352-y>
- Asperger, H. (1944). Die autistischen psychopathen im Kindesalter. *Arch fur Psychiatrie und Nerven Krankheiten*, 117, 76–136.
- Assumpção, F. B., Kuczynski, E., Sprovieri, M. H., & Aranha, E. M. (2000). [Quality of life evaluation scale (AUQEI--Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé). Validity and reliability of a quality of life scale for children 4 to 12 years-old]. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 58(1), 119–127. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2000000100018>
- Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management. (2019). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493361/>
- Ayano, G., Demelash, S., Gizachew, Y., Tsegay, L., & Alati, R. (2023). The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. *Journal of Affective Disorders*, 339, 860–866. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.071>
- Azazy, S., Nour Eldein, H., Salama, H., & Ismail, M. (2018). Quality of life and family function of parents of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eastern*

- Mediterranean Health Journal*, 24(6), 579–587. Scopus. <https://doi.org/10.26719/2018.24.6.579>
- Baker, J. P. (2013). Autism at 70—Redrawing the Boundaries. *New England Journal of Medicine*, 369(12), 1089–1091. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1306380>
- Baranek, G. T., David, F. J., Poe, M. D., Stone, W. L., & Watson, L. R. (2006). Sensory Experiences Questionnaire: Discriminating sensory features in young children with autism, developmental delays, and typical development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 47(6), 591–601. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2005.01546.x>
- Barker, E. D., Walton, E., & Cecil, C. A. M. (2018). Annual Research Review: DNA methylation as a mediator in the association between risk exposure and child and adolescent psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 59(4), 303–322. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12782>
- Barkley, R. A. (2002). Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63 Suppl 12, 10–15.
- Barlattani, T., D’Amelio, C., Cavatassi, A., Luca, D. D., Stefano, R. D., Berardo, A. D., Mantenuto, S., Minutillo, F., Leonardi, V., Renzi, G., Russo, A., Rossi, A., & Pacitti, F. (2023). Autism spectrum disorders and psychiatric comorbidities: A narrative review. *Journal of Psychopathology*. <https://doi.org/10.36148/2284-0249-N281>
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Bullmore, E. T., Wheelwright, S., Ashwin, C., & Williams, S. C. (2000). The amygdala theory of autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(3), 355–364. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00011-7](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00011-7)
- Bass, M. M., Duchowny, C. A., & Llabre, M. M. (2009). The Effect of Therapeutic Horseback Riding on Social Functioning in Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(9), 1261–1267. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0734-3>
- Basu, S. N., Kollu, R., & Banerjee-Basu, S. (2009). AutDB: A gene reference resource for autism research. *Nucleic Acids Research*, 37(suppl_1), D832–D836. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn835>
- Baum, K. T., Shear, P. K., Howe, S. R., & Bishop, S. L. (2015). A comparison of WISC-IV and SB-5 intelligence scores in adolescents with autism spectrum disorder. *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 19(6), 736–745. <https://doi.org/10.1177/1362361314554920>
- Bauman, M. L., & Kemper, T. L. (2005). Neuroanatomic observations of the brain in autism: A review and future directions. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 23(2–3), 183–187. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.09.006>
- Baumgartner, T., Heinrichs, M., Vonlanthen, A., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2008). Oxytocin Shapes the Neural Circuitry of Trust and Trust Adaptation in Humans. *Neuron*, 58(4), 639–650. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.009>
- Baweja, R., Mattison, R. E., & Waxmonsky, J. G. (2015). Impact of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder on School Performance: What are the Effects of Medication? *Paediatric Drugs*, 17(6), 459–477. <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0144-2>
- Belmonte, M. K., Cook, E. H., Anderson, G. M., Rubenstein, J. L. R., Greenough, W. T., Beckel-Mitchener, A., Courchesne, E., Boulanger, L. M., Powell, S. B., Levitt, P. R., Perry, E. K., Jiang, Y. H., DeLorey, T. M., & Tierney, E. (2004). Autism as a disorder of neural information processing: Directions for research and targets for therapy. *Molecular Psychiatry*, 9(7), 646–663. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001499>

- Ben-Naim, S., Gill, N., Laslo-Roth, R., & Einav, M. (2019). Parental Stress and Parental Self-Efficacy as Mediators of the Association Between Children's ADHD and Marital Satisfaction. *Journal of Attention Disorders*, 23(5), 506–516. <https://doi.org/10.1177/1087054718784659>
- Berridge, M. J., Bootman, M. D., & Roderick, H. L. (2003). Calcium signalling: Dynamics, homeostasis and remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 4(7), 517–529. <https://doi.org/10.1038/nrm1155>
- Berridge, M. J., Lipp, P., & Bootman, M. D. (2000). The versatility and universality of calcium signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 1(1), 11–21. <https://doi.org/10.1038/35036035>
- Biederman, J. (2003). Pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) decreases the risk for substance abuse: Findings from a longitudinal follow-up of youths with and without ADHD. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64 Suppl 11, 3–8.
- Bishop-Fitzpatrick, L., Mazefsky, C. A., Eack, S. M., & Minshew, N. J. (2017). Correlates of Social Functioning in Autism Spectrum Disorder: The Role of Social Cognition. *Research in autism spectrum disorders*, 35, 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2016.11.013>
- Black, K. D., Bengtson, V. L., Baltes, P., & Schaie, K. W. (1973). Intergenerational relations and continuities in socialization. In *Life-span developmental psychology: Personality and socialization*. Academic Press New York.
- Blakemore, S.-J. (2008). The social brain in adolescence. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4), 267–277. <https://doi.org/10.1038/nrn2353>
- Bodfish, J. W., Symons, F. J., Parker, D. E., & Lewis, M. H. (2000). Varieties of repetitive behavior in autism: Comparisons to mental retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3), 237–243. <https://doi.org/10.1023/a:1005596502855>
- Bones, S., Norris, K., & Quinn, M. (2019). Empirical validation of a model predicting depression, anxiety, and stress in parents of children with autism. *Clinical Psychologist*, 23(3), 249–260. <https://doi.org/10.1111/cp.12190>
- Bonnet-Brilhault, F., Rajerison, T. A., Paillet, C., Guimard-Brunault, M., Saby, A., Ponson, L., Tripi, G., Malvy, J., & Roux, S. (2018). Autism is a prenatal disorder: Evidence from late gestation brain overgrowth. *Autism Research*, 11(12), 1635–1642. <https://doi.org/10.1002/aur.2036>
- Bougeard, C., Picarel-Blanchot, F., Schmid, R., Campbell, R., & Buitelaar, J. (2021). Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 744709. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.744709>
- Bourke, J., Sanders, R., Jones, J., Ranjan, M., Wong, K., & Leonard, H. (2024). Intellectual disability and autism prevalence in Western Australia: Impact of the NDIS. *Frontiers in Psychiatry*, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1359505>
- Boutrus, M., Gilani, S. Z., Alvares, G. A., Maybery, M. T., Tan, D. W., Mian, A., & Whitehouse, A. J. (2019). Increased facial asymmetry in autism spectrum conditions is associated with symptom presentation. *Autism Research*, 12(12), 1774–1783.
- Boutrus, M., Maybery, M. T., Alvares, G. A., Tan, D. W., Varcin, K. J., & Whitehouse, A. J. O. (2017). Investigating facial phenotype in autism spectrum conditions: The importance of a hypothesis driven approach. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 10(12), 1910–1918. <https://doi.org/10.1002/aur.1824>
- Braconnier, M. L., & Siper, P. M. (2021). Neuropsychological Assessment in Autism Spectrum Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 23(10), 63. <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01277-1>

- Bremer, E., Crozier, M., & Lloyd, M. (2016). A systematic review of the behavioural outcomes following exercise interventions for children and youth with autism spectrum disorder. *Autism*, 20(8), 899–915. <https://doi.org/10.1177/1362361315616002>
- Brown, T. E. (2009). ADD/ADHD and impaired executive function in clinical practice. *Current Attention Disorders Reports*, 1(1), 37–41.
- Bruininks, R. H., Woodcock, R. W., Weatherman, R. F., & Hill, B. K. (1996). *Scales of independent behavior-revised*. SIB-R. Riverside Publishing Itasca.
- Brumback, R. A., Harper, C. R., & Weinberg, W. A. (1996). Nonverbal learning disabilities, Asperger's syndrome, pervasive developmental disorder—Should we care? *Journal of Child Neurology*, 11(6), 427–429. <https://doi.org/10.1177/088307389601100601>
- Buchheim, A., Heinrichs, M., George, C., Pokorny, D., Koops, E., Henningsen, P., O'Connor, M.-F., & Gündel, H. (2009). Oxytocin enhances the experience of attachment security. *Psychoneuroendocrinology*, 34(9), 1417–1422. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.04.002>
- Buhrmester, D., & Furman, W. (1990). Perceptions of sibling relationships during middle childhood and adolescence. *Child Development*, 61(5), 1387–1398. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1990.tb02869.x>
- Buie, T. (2013). The Relationship of Autism and Gluten. *Clinical Therapeutics*, 35(5), 578–583. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.04.011>
- Burns, J., Phung, R., McNeill, S., Hanlon-Dearman, A., & Ricci, M. F. (2023). Comorbidities Affecting Children with Autism Spectrum Disorder: A Retrospective Chart Review. *Children (Basel, Switzerland)*, 10(8), 1414. <https://doi.org/10.3390/children10081414>
- Bussing, R., Zima, B. T., Gary, F. A., & Garvan, C. W. (2003). Barriers to detection, help-seeking, and service use for children with ADHD symptoms. *The Journal of Behavioral Health Services & Research*, 30(2), 176–189. <https://doi.org/10.1007/BF02289806>
- Caiazzo, T., Cannito, L., Codini, F., Duca, M., Farnesi, V., & Scarpellini, E. (2021). DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO. L'EFFETTO DEI TRATTAMENTI MINDFULNESS E ACT SULLO STRESS DEI CAREGIVER, UNA RASSEGNA. *Cognitivismo clinico*, 18(2), 189. <https://doi.org/10.36131/COGNCL20210203>
- Canadian, A. (2018). *Practice Guidelines*. Toronto (ON): Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA).
- Cannell, J. J. (2017). Vitamin D and autism, what's new? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(2), 183–193. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9409-0>
- Capal, J. K., & Jeste, S. S. (2024). Autism and Epilepsy. *Pediatric Clinics of North America*, 71(2), 241–252. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2024.01.004>
- Cappe, E., Bolduc, M., Rougé, M.-C., Saiag, M.-C., & Delorme, R. (2017). Quality of life, psychological characteristics, and adjustment in parents of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 26(5), 1283–1294. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1446-8>
- Cappe, E., Wolff, M., Bobet, R., & Adrien, J.-L. (2011). Quality of life: A key variable to consider in the evaluation of adjustment in parents of children with autism spectrum disorders and in the development of relevant support and assistance programmes. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 20(8), 1279–1294. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9861-3>
- Carr, D., & Felce, J. (2007). The Effects of PECS Teaching to Phase III on the Communicative Interactions between Children with Autism and their Teachers. *Journal of*

- Autism and Developmental Disorders*, 37(4), 724–737. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0203-1>
- Carr, E. G., Dunlap, G., Horner, R. H., Koegel, R. L., Turnbull, A. P., Sailor, W., Anderson, J. L., Albin, R. W., Koegel, L. K., & Fox, L. (2002). Positive Behavior Support: Evolution of an Applied Science. *Journal of Positive Behavior Interventions*, 4(1), 4–16. <https://doi.org/10.1177/109830070200400102>
- Carver, C. S., Scheier, M. F., & Weintraub, J. K. (1989). Assessing coping strategies: A theoretically based approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 56(2), 267–283. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.56.2.267>
- Casenhiser, D. M., Shanker, S. G., & Stieben, J. (2013). Learning through interaction in children with autism: Preliminary data from asocial-communication-based intervention. *Autism*, 17(2), 220–241. <https://doi.org/10.1177/1362361311422052>
- Case-Smith, J., & Bryan, T. (1999). The Effects of Occupational Therapy With Sensory Integration Emphasis on Preschool-Age Children With Autism. *The American Journal of Occupational Therapy*, 53(5), 489–497. <https://doi.org/10.5014/ajot.53.5.489>
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., Dickstein, D. P., Sarfatti, S. E., Vauss, Y. C., Snell, J. W., Lange, N., Kaysen, D., Krain, A. L., Ritchie, G. F., Rajapakse, J. C., & Rapoport, J. L. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53(7), 607–616. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830070053009>
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Milham, M. P., & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: Beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.01.011>
- Castells, X., Ramos-Quiroga, J. A., Rigau, D., Bosch, R., Nogueira, M., Vidal, X., & Casas, M. (2011). Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-regression analysis. *CNS Drugs*, 25(2), 157–169. <https://doi.org/10.2165/11539440-000000000-00000>
- Cavalcante, G. C., Magalhães, L., Ribeiro-dos-Santos, Â., & Vidal, A. F. (2020). Mitochondrial Epigenetics: Non-Coding RNAs as a Novel Layer of Complexity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1838. <https://doi.org/10.3390/ijms21051838>
- Caye, A., Agnew-Blais, J., Arseneault, L., Gonçalves, H., Kieling, C., Langley, K., Menezes, A. M. B., Moffitt, T. E., Passos, I. C., Rocha, T. B., Sibley, M. H., Swanson, J. M., Thapar, A., Wehrmeister, F., & Rohde, L. A. (2019). A risk calculator to predict adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Generation and external validation in three birth cohorts and one clinical sample. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 29, e37. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000283>
- Cha, J., Fekete, T., Siciliano, F., Biezonski, D., Greenhill, L., Pliszka, S. R., Blader, J. C., Roy, A. K., Leibenluft, E., & Posner, J. (2015). Neural Correlates of Aggression in Medication-Naïve Children with ADHD: Multivariate Analysis of Morphometry and Tractography. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(7), 1717–1725. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.18>
- Chacko, A., Feirsén, N., Bedard, A.-C., Marks, D., Uderman, J. Z., & Chimiklis, A. (2013). Cogmed Working Memory Training for youth with ADHD: A closer examination of efficacy utilizing evidence-based criteria. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association*, 53, 42(6), 769–783. <https://doi.org/10.1080/15374416.2013.787622>

- Chan, J. Y., & Lai, K. Y. (2016). Psychological adjustment of siblings of children with autism spectrum disorder in Hong Kong. *East Asian Archives of Psychiatry*, 26(4), 141–147.
- Chan, K. K. S., Lam, C. B., Law, N. C. W., & Cheung, R. Y. M. (2018). From child autistic symptoms to parental affective symptoms: A family process model. *Research in developmental disabilities*, 75, 22–31.
- Chang, Y.-C., & Locke, J. (2016). A systematic review of peer-mediated interventions for children with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 27, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2016.03.010>
- Chang, Z., Ghirardi, L., Quinn, P. D., Asherson, P., D’Onofrio, B. M., & Larsson, H. (2019). Risks and Benefits of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication on Behavioral and Neuropsychiatric Outcomes: A Qualitative Review of Pharmacoepidemiology Studies Using Linked Prescription Databases. *Biological Psychiatry*, 86(5), 335–343. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.009>
- Chang, Z., Lichtenstein, P., Halldner, L., D’Onofrio, B., Serlachius, E., Fazel, S., Långström, N., & Larsson, H. (2014). Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 55(8), 878–885. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12164>
- Chauhan, A., & Chauhan, V. (2006). Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*, 13(3), 171–181. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2006.05.007>
- Chen, H., Nomi, J. S., Uddin, L. Q., Duan, X., & Chen, H. (2017). Intrinsic functional connectivity variance and state-specific under-connectivity in autism. *Human Brain Mapping*, 38(11), 5740–5755. <https://doi.org/10.1002/hbm.23764>
- Chen, J., Alberts, I., & Li, X. (2014). Dysregulation of the IGF-I/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in autism spectrum disorders. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 35(1), 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.03.006>
- Chen, V. C.-H., Yeh, C.-J., Lee, T.-C., Chou, J.-Y., Shao, W.-C., Shih, D.-H., Chen, C.-I., & Lee, P.-C. (2014). Symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and quality of life of mothers of school-aged children: The roles of child, mother, and family variables. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 30(12), 631–638. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2014.09.001>
- Cheroni, C., Caporale, N., & Testa, G. (2020). Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: Contributions, convergences, and interactions in ASD developmental pathophysiology. *Molecular Autism*, 11(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00370-1>
- Chevallier, C., Kohls, G., Troiani, V., Brodtkin, E. S., & Schultz, R. T. (2012). The social motivation theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(4), 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.02.007>
- Chez, M. G., Aimonovitch, M., Buchanan, T., Mrazek, S., & Tremb, R. J. (2004). Treating autistic spectrum disorders in children: Utility of the cholinesterase inhibitor rivastigmine tartrate. *Journal of Child Neurology*, 19(3), 165–169.
- Chez, M. G., Burton, Q., Dowling, T., Chang, M., Khanna, P., & Kramer, C. (2007). Memantine as Adjunctive Therapy in Children Diagnosed With Autistic Spectrum Disorders: An Observation of Initial Clinical Response and Maintenance Tolerability. *Journal of Child Neurology*, 22(5), 574–579. <https://doi.org/10.1177/0883073807302611>
- Cicirelli, V. G. (1994). The longest bond: The sibling life cycle. In *Handbook of developmental family psychology and psychopathology* (pp. 44–59). John Wiley & Sons.
- Class, Q. A., Rickert, M. E., Larsson, H., Lichtenstein, P., & D’Onofrio, B. M. (2014). Fetal growth and psychiatric and socioeconomic problems: Population-based sibling comparison.

- The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 205(5), 355–361. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.143693>
- Clements, C. C., Watkins, M. W., Schultz, R. T., & Yerys, B. E. (2020). Does the Factor Structure of IQ Differ Between the Differential Ability Scales (DAS-II) Normative Sample and Autistic Children? *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 13(7), 1184–1194. <https://doi.org/10.1002/aur.2285>
- Coghill, D., & Sonuga-Barke, E. J. S. (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, and Allied Disciplines*, 53(5), 469–489. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02511.x>
- Collishaw, S. (2015). Annual research review: Secular trends in child and adolescent mental health. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 56(3), 370–393. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12372>
- Cooper, W. O., Habel, L. A., Sox, C. M., Chan, K. A., Arbogast, P. G., Cheetham, T. C., Murray, K. T., Quinn, V. P., Stein, C. M., Callahan, S. T., Fireman, B. H., Fish, F. A., Kirshner, H. S., O'Duffy, A., Connell, F. A., & Ray, W. A. (2011). ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *The 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., Atkinson, L. Z., Tessari, L., Banaschewski, T., Coghill, D., Hollis, C., Simonoff, E., Zuddas, A., Barbui, C., Purgato, M., Steinhausen, H.-C., Shokraneh, F., Xia, J., & 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., Bellato, A., Gabellone, A., Marzulli, L., Matera, E., Parlatini, V., Petruzzelli, M. G., Persico, A. M., Delorme, R., Fusar-Poli, P., Gosling, C. J., Solmi, M., & Margari, L. (2025). Latest clinical frontiers related to autism diagnostic strategies. *Cell Reports Medicine*, 6(2), 101916. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101916>
- Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Buitelaar, J., Daley, D., Dittmann, R. W., Holtmann, M., Santosh, P., Stevenson, J., Stringaris, A., Zuddas, A., Sonuga-Barke, E. J. S., & European ADHD Guidelines Group (EAGG). (2015). Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: Meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(3), 164–174. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.12.010>
- Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Holtmann, M., Aggensteiner, P., Daley, D., Santosh, P., Simonoff, E., Stevenson, J., Stringaris, A., Sonuga-Barke, E. J. S., & European ADHD Guidelines Group (EAGG). (2016). Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 55(6), 444–455. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.03.007>
- Courchesne, E. (2004). Brain development in autism: Early overgrowth followed by premature arrest of growth. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 10(2), 106–111. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20020>
- Courchesne, E., Campbell, K., & Solso, S. (2011). Brain Growth Across the Life Span in Autism: Age-Specific Changes in Anatomical Pathology. *Brain research*, 1380, 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.101>

Courchesne, E., & Pierce, K. (2005). Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: Local over-connectivity but long-distance disconnection. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.001>

Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C. M., Redcay, E., Buckwalter, J. A., Kennedy, D. P., & Morgan, J. (2007). Mapping Early Brain Development in Autism. *Neuron*, 56(2), 399–413. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.016>

Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 655–666. <https://doi.org/10.1038/nrn894>

Craig, F., Savino, R., Fanizza, I., Lucarelli, E., Russo, L., & Trabacca, A. (2020). A systematic review of coping strategies in parents of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Research in Developmental Disabilities*, 98, 103571. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2020.103571>

Critchley, E., Cuadros, M., Harper, I., Smith-Howell, H., & Rogish, M. (2021). A parent-sibling dyadic interview to explore how an individual with Autism Spectrum Disorder can impact family dynamics. *Research in Developmental Disabilities*, 111, 103884. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2021.103884>

Damiani, V. B. (1999). Responsibility and Adjustment in Siblings of Children with Disabilities: Update and Review. *Families in Society*. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1606/1044-3894.637>

Davis, K., Drey, N., & Gould, D. (2009). What are scoping studies? A review of the nursing literature. *International Journal of Nursing Studies*, 46(10), 1386–1400. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2009.02.010>

Davis, P. E., Peters, J. M., Krueger, D. A., & Sahin, M. (2015). Tuberous Sclerosis: A New Frontier in Targeted Treatment of Autism. *Neurotherapeutics*, 12(3), 572–583. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0359-5>

Davis, T. N., Scalzo, R., Butler, E., Stauffer, M., Farah, Y. N., Perez, S., Mainor, K., Clark, C., Miller, S., Kobylecky, A., & Coviello, L. (2015). Animal assisted interventions for children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Education and Training in Autism and Developmental Disabilities*, 50(3), 316–329.

Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., Donaldson, A., & Varley, J. (2010). Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(1), e17–e23. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0958>

Delobel-Ayoub, M., Saemundsen, E., Gissler, M., Ego, A., Moilanen, I., Ebeling, H., Rafnsson, V., Klapouszczak, D., Thorsteinsson, E., Arnaldsdóttir, K. M., Roge, B., Arnaud, C., & Schendel, D. (2020). Prevalence of Autism Spectrum Disorder in 7–9-Year-Old Children in Denmark, Finland, France and Iceland: A Population-Based Registries Approach Within the ASDEU Project. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50(3), 949–959. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04328-y>

Demetriou, E. A., Lampit, A., Quintana, D. S., Naismith, S. L., Song, Y. J. C., Pye, J. E., Hickie, I., & Guastella, A. J. (2018). Autism spectrum disorders: A meta-analysis of executive function. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1198–1204. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.75>

Deng, P.-Y., & Klyachko, V. A. (2021). Channelopathies in fragile X syndrome. *Nature Reviews Neuroscience*, 22(5), 275–289. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00445-9>

Dey, M., Paz Castro, R., Haug, S., & Schaub, M. P. (2018). Quality of life of parents of mentally-ill children: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 28(5), 563–577. Scopus. <https://doi.org/10.1017/S2045796018000409>

Di Martino, A., Yan, C.-G., Li, Q., Denio, E., Castellanos, F. X., Alaerts, K., Anderson, J. S., Assaf, M., Bookheimer, S. Y., Dapretto, M., Deen, B., Delmonte, S., Dinstein, I., Ertl-Wagner, B., Fair, D. A., Gallagher, L., Kennedy, D. P., Keown, C. L., Keysers, C., ... Milham, M. P. (2014). The Autism Brain Imaging Data Exchange: Towards Large-Scale Evaluation of the Intrinsic Brain Architecture in Autism. *Molecular psychiatry*, 19(6), 659–667. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.78>

Diehl, E., O'Neill, M., Gray, L., Schwaede, A., Kuntz, N., & Rao, V. K. (2024). Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Individuals With Dystrophinopathy at a Tertiary Care Center in Chicago. *Pediatric Neurology*, 158, 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2024.05.011>

DiMauro, S., & Schon, E. A. (2003). Mitochondrial Respiratory-Chain Diseases. *New England Journal of Medicine*, 348(26), 2656–2668. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022567>

Dinstein, I., Solomon, S., Zats, M., Shusel, R., Lottner, R., Gershon, B. B., Meiri, G., Menashe, I., & Shmueli, D. (2024). Large increase in ASD prevalence in Israel between 2017 and 2021. *Autism Research*, 17(2), 410–418. <https://doi.org/10.1002/aur.3085>

DiStefano, C., Sadhwani, A., & Wheeler, A. C. (2020). Comprehensive Assessment of Individuals With Significant Levels of Intellectual Disability: Challenges, Strategies, and Future Directions. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 125(6), 434–448. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-125.6.434>

Dondi, A. (2008). Disabilità, trauma familiare e resilienza Il peso della normalità per fratelli e sorelle delle persone disabili. *QUADERNI DI PSICOLOGIA, ANALISI TRANSAZIONALE E SCIENZE UMANE*.

Dong, Y., Yoshitomi, T., Hu, J.-F., & Cui, J. (2017). Long noncoding RNAs coordinate functions between mitochondria and the nucleus. *Epigenetics & Chromatin*, 10(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s13072-017-0149-x>

Duan, X., & Chen, H. (2022). Mapping brain functional and structural abnormalities in autism spectrum disorder: Moving toward precision treatment. *Psychoradiology*, 2(3), 78–85. <https://doi.org/10.1093/psyrad/kkac013>

Duan, X., Wang, R., Xiao, J., Li, Y., Huang, X., Guo, X., Cao, J., He, L., He, C., Ling, Z., Shan, X., Chen, H., Kang, X., & Chen, H. (2020). Subcortical structural covariance in young children with autism spectrum disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 99, 109874. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109874>

Duchen, M. R. (2000). Mitochondria and calcium: From cell signalling to cell death. *The Journal of Physiology*, 529(1), 57–68. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00057.x>

Duric, N. S., Assmus, J., Gundersen, D., Duric Golos, A., & Elgen, I. B. (2017). Multimodal treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A 6-month follow-up. *Nordic Journal of Psychiatry*, 71(5), 386–394. <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1305446>

Dziobek, I., Fleck, S., Rogers, K., Wolf, O. T., & Convit, A. (2006). The ‘amygdala theory of autism’ revisited: Linking structure to behavior. *Neuropsychologia*, 44(10), 1891–1899. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.02.005>

Ebrahimi Meimand, S., Amiri, Z., Shobeiri, P., Malekpour, M.-R., Saeedi Moghaddam, S., Ghanbari, A., Tehrani, Y. S., Shokri Varniab, Z., Pourabhari Langroudi, A., Sohrabi, H., Foroutan Mehr, E., Rezaei, N., Moradi-Lakeh, M., H. Mokdad, A., & Larijani, B. (2023). Burden of autism spectrum disorders in North Africa and Middle East from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Brain and Behavior*, 13(7), e3067. <https://doi.org/10.1002/brb3.3067>

- Ecker, C., Bookheimer, S. Y., & Murphy, D. G. M. (2015). Neuroimaging in autism spectrum disorder: Brain structure and function across the lifespan. *The Lancet Neurology*, 14(11), 1121–1134. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00050-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00050-2)
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.-J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., Montiel-Nava, C., Patel, V., Paula, C. S., Wang, C., Yasamy, M. T., & Fombonne, E. (2012). Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Research*, 5(3), 160–179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>
- Epstein, N. B., Baldwin, L. M., & Bishop, D. S. (1983). THE McMASTER FAMILY ASSESSMENT DEVICE*. *Journal of Marital and Family Therapy*, 9(2), 171–180. <https://doi.org/10.1111/j.1752-0606.1983.tb01497.x>
- Erden, Y. J., Hummerstone, H., & Rainey, S. (2021). Automating autism assessment: What AI can bring to the diagnostic process. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 27(3), 485–490. <https://doi.org/10.1111/jep.13527>
- Erickson, C. A., Posey, D. J., Stigler, K. A., Mullett, J., Katschke, A. R., & McDougale, C. J. (2007). A retrospective study of memantine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology*, 191(1), 141–147. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0518-9>
- Esfahani, F. N., Shooshtari, M. H., Sossadi, R. S., Saeed, F., Jalai, F., Farsham, A., & Bidaki, R. (2018). Internalizing and externalizing problems, empathy quotient, and systemizing quotient in 4 to 11 years-old siblings of children with autistic spectrum disorder compared to control group. *Iranian journal of psychiatry*, 13(3), 191.
- Esposito, M., Mirizzi, P., Fadda, R., Pirollo, C., Ricciardi, O., Mazza, M., & Valenti, M. (2023). Food Selectivity in Children with Autism: Guidelines for Assessment and Clinical Interventions. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(6), 5092. <https://doi.org/10.3390/ijerph20065092>
- Esteller, M. (2011). Non-coding RNAs in human disease. *Nature Reviews Genetics*, 12(12), 861–874. <https://doi.org/10.1038/nrg3074>
- Fair, D. A., Posner, J., Nagel, B. J., Bathula, D., Dias, T. G. C., Mills, K. L., Blythe, M. S., Giwa, A., Schmitt, C. F., & Nigg, J. T. (2010). Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 68(12), 1084–1091. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.07.003>
- 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., Biederman, J., Morley, C. P., & Spencer, T. J. (2008). Effect of stimulants on height and weight: A review of the literature. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(9), 994–1009. <https://doi.org/10.1097/CHI.ObO13e31817eOea7>
- Faraone, S. V., & Buitelaar, J. (2010). Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19(4), 353–364. <https://doi.org/10.1007/s00787-009-0054-3>
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1313–1323. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024>
- Farmer, C., Adedipe, D., Bal, V. H., Chlebowsky, C., & Thurm, A. (2020). Concordance of the Vineland Adaptive Behavior Scales, second and third editions. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, 64(1), 18–26. <https://doi.org/10.1111/jir.12691>
- Farmer, C., Golden, C., & Thurm, A. (2016). Concurrent validity of the differential ability scales, second edition with the Mullen Scales of Early Learning in young children with and

without neurodevelopmental disorders. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 22(5), 556–569. <https://doi.org/10.1080/09297049.2015.1020775>

Farmer, C., Swineford, L., Swedo, S. E., & Thurm, A. (2018). Classifying and characterizing the development of adaptive behavior in a naturalistic longitudinal study of young children with autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 10(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s11689-017-9222-9>

Fast, K., Wentz, E., Roswall, J., Strandberg, M., Bergman, S., & Dahlgren, J. (2024). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism in 12-year-old children: A population-based cohort. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 66(4), 493–500. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15757>

Fatemi, S. H., & Halt, A. R. (2001). Altered levels of Bcl2 and p53 proteins in parietal cortex reflect deranged apoptotic regulation in autism. *Synapse*, 42(4), 281–284. <https://doi.org/10.1002/syn.10002>

Fatemi, S. H., Halt, A. R., Sary, J. M., Realmuto, G. M., & Jalali-Mousavi, M. (2001). Reduction in anti-apoptotic protein Bcl-2 in autistic cerebellum. *NeuroReport*, 12(5), 929.

Fatemi, S. H., Sary, J. M., Halt, A. R., & Realmuto, G. R. (2001). Dysregulation of Reelin and Bcl-2 Proteins in Autistic Cerebellum. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(6), 529–535. <https://doi.org/10.1023/A:1013234708757>

Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell’Isola, G. B., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, 11(3), 521. <https://doi.org/10.3390/nu11030521>

Fellowes, S. (2015). Did Kanner actually describe the first account of autism? The mystery of 1938. *J Autism Dev Disord*.

Fernell, E., Gustafsson, P., & Gillberg, C. (2021). Bumetanide for autism: Open-label trial in six children. *Acta Paediatrica*, 110(5), 1548–1553. <https://doi.org/10.1111/apa.15723>

Ferrin, M., Moreno-Granados, J. M., Salcedo-Marin, M. D., Ruiz-Veguilla, M., Perez-Ayala, V., & Taylor, E. (2014). Evaluation of a psychoeducation programme for parents of children and adolescents with ADHD: Immediate and long-term effects using a blind randomized controlled trial. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 23(8), 637–647. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0494-7>

Filipek, P. A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Kennedy, D. N., & Biederman, J. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48(3), 589–601. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.3.589>

Fiorica, V., Purrazzella, G., Quatrosi, G., & Cottone, L. (2025, giugno 27). *Prendersi cura di chi si prende cura: Servizio per la gestione dello stress familiare e l’accompagnamento nella transizione dall’età evolutiva all’età adulta*. Congresso Regionale SINPIA Sicilia «Il Minore al Centro» - La NPIA tra tradizioni, evoluzioni e cambiamenti - Costruire percorsi, Urban Center, Via Nino Bixio, 1, Siracusa.

Fleck, M. P. A., Lousada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., Santos, L., & Pinzon, V. (1999). Aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100). *Revista de Saúde Pública*, 33, 198–205. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101999000200012>

Folstein, S. E. (1985). Genetic aspects of infantile autism. *Annual Review of Medicine*, 36, 415–419. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.36.020185.002215>

Fox, M. D., Buckner, R. L., Liu, H., Chakravarty, M. M., Lozano, A. M., & Pascual-Leone, A. (2014). Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across

diverse psychiatric and neurological diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(41), E4367–E4375. <https://doi.org/10.1073/pnas.1405003111>

Frazier, T. W., Youngstrom, E. A., Speer, L., Embacher, R., Law, P., Constantino, J., Findling, R. L., Hardan, A. Y., & Eng, C. (2012). Validation of proposed DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(1), 28–40.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.09.021>

Freeman, L. M., Locke, J., Rotheram-Fuller, E., & Mandell, D. (2017). Brief Report: Examining Executive and Social Functioning in Elementary-Aged Children with Autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 47(6), 1890–1895. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3079-3>

Frith, C. D. (2007). The social brain? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362(1480), 671–678. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.2003>

Frith, U., Morton, J., & Leslie, A. M. (1991). The cognitive basis of a biological disorder: Autism. *Trends in Neurosciences*, 14(10), 433–438. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(91\)90041-r](https://doi.org/10.1016/0166-2236(91)90041-r)

Gabriele, S., Sacco, R., Altieri, L., Neri, C., Urbani, A., Bravaccio, C., Riccio, M. P., Iovene, M. R., Bombace, F., De Magistris, L., & Persico, A. M. (2016). Slow intestinal transit contributes to elevate urinary p-cresol level in Italian autistic children. *Autism Research*, 9(7), 752–759. <https://doi.org/10.1002/aur.1571>

Gallin, Z., Kolevzon, A. M., Reichenberg, A., Hankerson, S. H., & Kolevzon, A. (2025). Racial Differences in the Prevalence of Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 55(9), 3364–3377. <https://doi.org/10.1007/s10803-024-06403-5>

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.

Gao, R., & Penzes, P. (s.d.). Common Mechanisms of Excitatory and Inhibitory Imbalance in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. *Current Molecular Medicine*, 15(2), 146–167. <https://doi.org/10.2174/1566524015666150303003028>

García-González, S., Lugo-Marín, J., Setien-Ramos, I., Gisbert-Gustemps, L., Arteaga-Henríquez, G., Díez-Villoria, E., & Ramos-Quiroga, J. A. (2021). Transcranial direct current stimulation in Autism Spectrum Disorder: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 48, 89–109. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.02.017>

Garrido, D., Carballo, G., & Garcia-Retamero, R. (2020). Siblings of children with autism spectrum disorders: Social support and family quality of life. *Quality of Life Research*, 29(5), 1193–1202. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02429-1>

Ge, W., Zhang, C., Yang, G., & Zhang, B. (2024). Prevalence and trends of autism spectrum disorder and other developmental disabilities among children and adolescents in the United States from 2019 to 2021. *Frontiers in Psychiatry*, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1471969>

Gene Scoring Module. (s.d.). *SFARI Gene*. Recuperato 21 settembre 2025, da <https://gene.sfari.org/database/gene-scoring/>

Genovese, A., & Butler, M. G. (2020). Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 4726. <https://doi.org/10.3390/ijms21134726>

Geschwind, D. H. (2011). Genetics of autism spectrum disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(9), 409–416. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.003>

Ghaleiha, A., Asadabadi, M., Mohammadi, M.-R., Shahei, M., Tabrizi, M., Hajiaghvae, R., Hassanzadeh, E., & Akhondzadeh, S. (2013). Memantine as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(4), 783–789. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000880>

Goel, R., Hong, J. S., Findling, R. L., & Ji, N. Y. (2018). An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *International Review of Psychiatry*, 30(1), 78–95. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1458706>

Gogou, M., & Kolios, G. (2018). Are therapeutic diets an emerging additional choice in autism spectrum disorder management? *World Journal of Pediatrics*, 14(3), 215–223. <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0164-4>

Goldberg, P. (1972). The detection of psychiatric illness by questionnaire. *Maudsley monograph*.

González-Santos, J., González-Bernal, J. J., De-la-Fuente-Anuncibay, R., Aguilar-Parra, J. M., Trigueros, R., Soto-Cámara, R., & López-Liria, R. (2020). A Prospective Study of Cranial Deformity and Delayed Development in Children. *Sustainability*, 12(5), 1949. <https://doi.org/10.3390/su12051949>

Goodman, R. (1997). The Strengths and Difficulties Questionnaire: A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 38(5), 581–586. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x>

Gordon, I., Vander Wyk, B. C., Bennett, R. H., Cordeaux, C., Lucas, M. V., Eilbott, J. A., Zagoory-Sharon, O., Leckman, J. F., Feldman, R., & Pelfrey, K. A. (2013). Oxytocin enhances brain function in children with autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(52), 20953–20958. <https://doi.org/10.1073/pnas.1312857110>

Gorlin, J. B., McAlpine, C. P., Garwick, A., & Wieling, E. (2016). Severe childhood autism: The family lived experience. *Journal of pediatric nursing*, 31(6), 580–597.

Gotts, S. J., Simmons, W. K., Milbury, L. A., Wallace, G. L., Cox, R. W., & Martin, A. (2012). Fractionation of social brain circuits in autism spectrum disorders. *Brain*, 135(9), 2711–2725. <https://doi.org/10.1093/brain/aws160>

Grace, N., Johnson, B. P., Rinehart, N. J., & Enticott, P. G. (2018). Are Motor Control and Regulation Problems Part of the ASD Motor Profile? A Handwriting Study. *Developmental Neuropsychology*, 43(7), 581–594. <https://doi.org/10.1080/87565641.2018.1504948>

Greenhill, L., Kollins, S., Abikoff, H., McCracken, J., Riddle, M., Swanson, J., McGough, J., Wigal, S., Wigal, T., Vitiello, B., Skrobala, A., Posner, K., Ghuman, J., Cunningham, C., Davies, M., Chuang, S., & Cooper, T. (2006). Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(11), 1284–1293. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000235077.32661.61>

Greenhill, L. L., Swanson, J. M., Hechtman, L., Waxmonsky, J., Arnold, L. E., Molina, B. S. G., Hinshaw, S. P., Jensen, P. S., Abikoff, H. B., Wigal, T., Stehli, A., Howard, A., Hermanussen, M., Hanć, T., & MTA Cooperative Group. (2020). Trajectories of Growth Associated With Long-Term Stimulant Medication in the Multimodal Treatment Study of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 59(8), 978–989. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.06.019>

Gresham, F. M., Beebe-Frankenberger, M. E., & MacMillan, D. L. (1999). A Selective Review of Treatments for Children with Autism: Description and Methodological Considerations. *School Psychology Review*, 28(4), 559–575. <https://doi.org/10.1080/02796015.1999.12085985>

Guang, S., Pang, N., Deng, X., Yang, L., He, F., Wu, L., Chen, C., Yin, F., & Peng, J. (2018). Synaptopathology Involved in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00470>

Guastella, A. J., Einfeld, S. L., Gray, K. M., Rinehart, N. J., Tonge, B. J., Lambert, T. J., & Hickie, I. B. (2010). Intranasal Oxytocin Improves Emotion Recognition for Youth with Autism Spectrum Disorders. *Biological Psychiatry*, 67(7), 692–694. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.020>

Guerro-Prado, D., Mardomingo-Sanz, M. L., Ortiz-Guerra, J. J., García-García, P., & Soler-López, B. (2015). Evolution of stress in families of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 83(5), 328–335. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2015.09.020>

Guo, B.-Q., Li, H.-B., Zhai, D.-S., & Yang, L.-Q. (2024). Prevalence of autism spectrum disorder diagnosis by birth weight, gestational age, and size for gestational age: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 33(7), 2035–2049. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02078-4>

Guo, X., Chen, H., Long, Z., Duan, X., Zhang, Y., & Chen, H. (2017). Atypical developmental trajectory of local spontaneous brain activity in autism spectrum disorder. *Scientific Reports*, 7(1), 39822. <https://doi.org/10.1038/srep39822>

Guo, X., Duan, X., Chen, H., He, C., Xiao, J., Han, S., Fan, Y.-S., Guo, J., & Chen, H. (2020). Altered inter- and intrahemispheric functional connectivity dynamics in autistic children. *Human Brain Mapping*, 41(2), 419–428. <https://doi.org/10.1002/hbm.24812>

Guo, X., Duan, X., Long, Z., Chen, H., Wang, Y., Zheng, J., Zhang, Y., Li, R., & Chen, H. (2016). Decreased amygdala functional connectivity in adolescents with autism: A resting-state fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 257, 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.10.005>

Guo, X., Duan, X., Suckling, J., Chen, H., Liao, W., Cui, Q., & Chen, H. (2018). Partially impaired functional connectivity states between right anterior insula and default mode network in autism spectrum disorder. *Human Brain Mapping*, 40(4), 1264–1275. <https://doi.org/10.1002/hbm.24447>

Guo, X., Duan, X., Suckling, J., Wang, J., Kang, X., Chen, H., Biswal, B. B., Cao, J., He, C., Xiao, J., Huang, X., Wang, R., Han, S., Fan, Y.-S., Guo, J., Zhao, J., Wu, L., & Chen, H. (2021). Mapping Progressive Gray Matter Alterations in Early Childhood Autistic Brain. *Cerebral Cortex*, 31(3), 1500–1510. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa304>

Gusic, M., & Prokisch, H. (2020). ncRNAs: New Players in Mitochondrial Health and Disease? *Frontiers in Genetics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00095>

Gutstein, S. E., Burgess, A. F., & Montfort, K. (2007). Evaluation of the Relationship Development Intervention Program. *Autism*, 11(5), 397–411. <https://doi.org/10.1177/1362361307079603>

Gyawali, S., & Patra, B. N. (2019). Autism spectrum disorder: Trends in research exploring etiopathogenesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(8), 466–475. <https://doi.org/10.1111/pcn.12860>

Habel, L. A., Cooper, W. O., Sox, C. M., Chan, K. A., Fireman, B. H., Arbogast, P. G., Cheetham, T. C., Quinn, V. P., Dublin, S., Boudreau, D. M., Andrade, S. E., Pawloski, P. A., Raebel, M. A., Smith, D. H., Achacoso, N., Uratsu, C., Go, A. S., Sidney, S., Nguyen-Huynh, M. N., ... Selby, J. V. (2011). ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA*, 306(24), 2673–2683. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1830>

- Hadders-Algra, M. (2022). Emerging signs of autism spectrum disorder in infancy: Putative neural substrate. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 64(11), 1344–1350. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15333>
- Hagerman, R., Hoem, G., & Hagerman, P. (2010). Fragile X and autism: Intertwined at the molecular level leading to targeted treatments. *Molecular Autism*, 1(1), 12. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-1-12>
- Hahamy, A., Behrmann, M., & Malach, R. (2015). The idiosyncratic brain: Distortion of spontaneous connectivity patterns in autism spectrum disorder. *Nature Neuroscience*, 18(2), 302–309. <https://doi.org/10.1038/nn.3919>
- Haigh, S. M., Walsh, J. A., Mazefsky, C. A., Minshew, N. J., & Eack, S. M. (2018). Processing Speed is Impaired in Adults with Autism Spectrum Disorder, and Relates to Social Communication Abilities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(8), 2653–2662. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3515-z>
- Hakkaart-van Roijen, L., Zwirs, B. W. C., Bouwmans, C., Tan, S. S., Schulpen, T. W. J., Vlasveld, L., & Buitelaar, J. K. (2007). Societal costs and quality of life of children suffering from attention deficient hyperactivity disorder (ADHD). *European Child & Adolescent Psychiatry*, 16(5), 316–326. <https://doi.org/10.1007/s00787-007-0603-6>
- Hammond, P., Forster-Gibson, C., Chudley, A. E., Allanson, J. E., Hutton, T. J., Farrell, S. A., McKenzie, J., Holden, J. J. A., & Lewis, M. E. S. (2008). Face–brain asymmetry in autism spectrum disorders. *Molecular psychiatry*, 13(6), 614–623.
- Hansen, S. N., Schendel, D. E., & Parner, E. T. (2015). Explaining the Increase in the Prevalence of Autism Spectrum Disorders: The Proportion Attributable to Changes in Reporting Practices. *JAMA Pediatrics*, 169(1), 56–62. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1893>
- Harold, G. T., Leve, L. D., Barrett, D., Elam, K., Neiderhiser, J. M., Natsuaki, M. N., Shaw, D. S., Reiss, D., & Thapar, A. (2013). Biological and rearing mother influences on child ADHD symptoms: Revisiting the developmental interface between nature and nurture. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 54(10), 1038–1046. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12100>
- Harrison, R., Jones, B., Gardner, P., & Lawton, R. (2021). Quality assessment with diverse studies (QuADS): An appraisal tool for methodological and reporting quality in systematic reviews of mixed- or multi-method studies. *BMC Health Services Research*, 21(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06122-y>
- Harrop, C., Tomaszewski, B., Putnam, O., Klein, C., Lamarche, E., & Klinger, L. (2024). Are the diagnostic rates of autistic females increasing? An examination of state-wide trends. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 65(7), 973–983. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13939>
- Hastings, R. P., & Petalas, M. A. (2014). Self-reported behaviour problems and sibling relationship quality by siblings of children with autism spectrum disorder. *Child: Care, Health and Development*, 40(6), 833–839. <https://doi.org/10.1111/cch.12131>
- He, C., Chen, H., Uddin, L. Q., Erramuzpe, A., Bonifazi, P., Guo, X., Xiao, J., Chen, H., Huang, X., Li, L., Sheng, W., Liao, W., Cortes, J. M., & Duan, X. (2020). Structure–Function Connectomics Reveals Aberrant Developmental Trajectory Occurring at Preadolescence in the Autistic Brain. *Cerebral Cortex*, 30(9), 5028–5037. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa098>
- He, C., Chen, Y., Jian, T., Chen, H., Guo, X., Wang, J., Wu, L., Chen, H., & Duan, X. (2018). Dynamic functional connectivity analysis reveals decreased variability of the default-mode

- network in developing autistic brain. *Autism Research*, 11(11), 1479–1493. <https://doi.org/10.1002/aur.2020>
- He, C., Cortes, J. M., Kang, X., Cao, J., Chen, H., Guo, X., Wang, R., Kong, L., Huang, X., Xiao, J., Shan, X., Feng, R., Chen, H., & Duan, X. (2021). Individual-based morphological brain network organization and its association with autistic symptoms in young children with autism spectrum disorder. *Human Brain Mapping*, 42(10), 3282–3294. <https://doi.org/10.1002/hbm.25434>
- Heilpädagogik, A. (1952). Einführung in die psychopathologie des KindesfürÄrzte. *Lehrer, psychologen und Fürsorgerinnen*.
- Hendriksen, J. G. M., Klinkenberg, S., Collin, P., Wong, B., Niks, E. H., & Vles, J. S. (2016). Diagnosis and treatment of obsessive compulsive behavior in a boy with Duchenne muscular dystrophy and autism spectrum disorder: A case report. *Neuromuscular Disorders*, 26(10), 659–661. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.08.003>
- Herbert, M. R., & Caviness, V. S. (2006). Neuroanatomy and imaging studies. In *Autism: A neurological disorder of early brain development*. Mac Keith Press, London.
- Hippler, K., & Klicpera, C. (2003). A retrospective analysis of the clinical case records of ‘autistic psychopaths’ diagnosed by Hans Asperger and his team at the University Children’s Hospital, Vienna. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 358(1430), 291–301.
- Hiscock, H., Sciberras, E., Mensah, F., Gerner, B., Efron, D., Khano, S., & Oberklaid, F. (2015). Impact of a behavioural sleep intervention on symptoms and sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder, and parental mental health: Randomised controlled trial. *BMJ*, 350, h68. Scopus. <https://doi.org/10.1136/bmj.h68>
- Hodges, H., Fealko, C., & Soares, N. (2020). Autism spectrum disorder: Definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational Pediatrics*, 9(Suppl 1), S55–S65. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>
- Hodis, B., Mughal, S., & Saadabadi, A. (2025). Autism Spectrum Disorder. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525976/>
- Holdnack, J., Goldstein, G., & Drozdick, L. (2011). Social perception and WAIS-IV Performance in adolescents and adults diagnosed with Asperger’s Syndrome and Autism. *Assessment*, 18(2), 192–200. <https://doi.org/10.1177/1073191110394771>
- Hollenbeck, P. J. (2005). Mitochondria and Neurotransmission: Evacuating the Synapse. *Neuron*, 47(3), 331–333. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.07.017>
- Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schwenen, L. S. J., van Hulzen, K. J. E., Medland, S. E., Shumskaya, E., Jahanshad, N., Zeeuw, P. de, Szekely, E., Sudre, G., Wolfers, T., Onnink, A. M. H., Dammers, J. T., Mostert, J. C., Vives-Gilabert, Y., Kohls, G., ... 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)
- Horner, R. H., & Carr, E. G. (1997). Behavioral Support for Students with Severe Disabilities: Functional Assessment and Comprehensive Intervention. *The Journal of Special Education*, 31(1), 84–104. <https://doi.org/10.1177/002246699703100108>
- Hosseinizadeh, M., Koohpayehzadeh, J., Bali, A. O., Rad, F. A., Sour, A., Mazaherinezhad, A., Rezapour, A., & Bohlouli, M. (2021). A review on diagnostic autism spectrum disorder approaches based on the Internet of Things and Machine Learning. *The Journal of Supercomputing*, 77(3), 2590–2608. <https://doi.org/10.1007/s11227-020-03357-0>

- Howlin, P., Gordon, R. K., Pasco, G., Wade, A., & Charman, T. (2007). The effectiveness of Picture Exchange Communication System (PECS) training for teachers of children with autism: A pragmatic, group randomised controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(5), 473–481. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01707.x>
- Huang, Y., Huang, X., Ebstein, R. P., & Yu, R. (2021). Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: A multilevel meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 122, 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.028>
- Hus, V., Bishop, S., Gotham, K., Huerta, M., & Lord, C. (2013). Factors influencing scores on the social responsiveness scale. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 54(2), 216–224. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02589.x>
- Hwang, W.-C., Myers, H. F., Chiu, E., Mak, E., Butner, J. E., Fujimoto, K., Wood, J. J., & Miranda, J. (2015). Culturally Adapted Cognitive-Behavioral Therapy for Chinese Americans With Depression: A Randomized Controlled Trial. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 66(10), 1035–1042. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201400358>
- Hyde, K. K., Novack, M. N., LaHaye, N., Parlett-Pelleriti, C., Anden, R., Dixon, D. R., & Linstead, E. (2019). Applications of Supervised Machine Learning in Autism Spectrum Disorder Research: A Review. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 6(2), 128–146. <https://doi.org/10.1007/s40489-019-00158-x>
- Iannuzzi, D., Fell, L., Luberto, C., Goshe, B. M., Perez, G., Park, E., Crute, S., Kuhlthau, K., & Traeger, L. (2022). Challenges and Growth: Lived Experience of Adolescents and Young Adults (AYA) with a Sibling with ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(6), 2430–2437. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05135-0>
- Ibrahim, K., & Donyai, P. (2015). Drug Holidays From ADHD Medication: International Experience Over the Past Four Decades. *Journal of Attention Disorders*, 19(7), 551–568. <https://doi.org/10.1177/1087054714548035>
- Iffland, M., Livingstone, N., Jorgensen, M., Hazell, P., & Gillies, D. (2023). Pharmacological intervention for irritability, aggression, and self-injury in autism spectrum disorder (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011769.pub2>
- James, S.-N., Cheung, C. H. M., Rijdsdijk, F., Asherson, P., & Kuntsi, J. (2016). Modifiable Arousal in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Its Etiological Association With Fluctuating Reaction Times. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 1(6), 539–547. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.06.003>
- Jensen de López, K. M., & Thirup Møller, H. (2024). Prevalence of Autism in Scandinavian Countries (Denmark, Norway, Sweden), and Nordic Countries (Finland, Iceland, the Faroe Islands, and Greenland). *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 20, 1597–1612. <https://doi.org/10.2147/NDT.S466081>
- Jiang, X., Chen, X., Su, J., & Liu, N. (2024). Prevalence of autism spectrum disorder in mainland china over the past 6 years: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 24(1), 404. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05729-9>
- Johnston, M. V., & Blue, M. E. (2006). Neurobiology of Autism. In *Autism: A neurological disorder of early brain development* (pp. 79–92). Mac Keith Press.
- Kanne, S. M., Gerber, A. J., Quirnbach, L. M., Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Saulnier, C. A. (2011). The role of adaptive behavior in autism spectrum disorders: Implications for functional outcome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(8), 1007–1018. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1126-4>
- Kanner, L. (1943). Autistic Disturbances of Affective Contact. *Nervous Child*.

- Karst, J. S., & Van Hecke, A. V. (2012). Parent and Family Impact of Autism Spectrum Disorders: A Review and Proposed Model for Intervention Evaluation. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 15(3), 247–277. <https://doi.org/10.1007/s10567-012-0119-6>
- Kaye, A. D., Allen, K. E., Iii, V. S. S., Tong, V. T., Mire, V. E., Nguyen, H., Lee, Z., Kouri, M., Baptiste, C. J., Mosieri, C. N., Kaye, A. M., Varrassi, G., Shekoohi, S., Kaye, A. D., Allen, K., Iii, V. S. S., Tong, V. T., Mire, V., Nguyen, H., ... Shekoohi, S. (2024). Emerging Treatments and Therapies for Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review. *Cureus*, 16(7). <https://doi.org/10.7759/cureus.63671>
- Kennedy, D. P., & Adolphs, R. (2012). The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(11), 559–572. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.09.006>
- Kennedy, M., Kreppner, J., Knights, N., Kumsta, R., Maughan, B., Golm, D., Rutter, M., Schlotz, W., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2016). Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 57(10), 1113–1125. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12576>
- Keown, C. L., Shih, P., Nair, A., Peterson, N., Mulvey, M. E., & Müller, R.-A. (2013). Local Functional Overconnectivity in Posterior Brain Regions Is Associated with Symptom Severity in Autism Spectrum Disorders. *Cell Reports*, 5(3), 567–572. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.10.003>
- Khalil, H., Peters, M., Godfrey, C. M., McInerney, P., Soares, C. B., & Parker, D. (2016a). An Evidence-Based Approach to Scoping Reviews. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 13(2), 118–123. <https://doi.org/10.1111/wvn.12144>
- Khalil, H., Peters, M., Godfrey, C. M., McInerney, P., Soares, C. B., & Parker, D. (2016b). An Evidence-Based Approach to Scoping Reviews. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 13(2), 118–123. <https://doi.org/10.1111/wvn.12144>
- Khan, N. Z., Gallo, L. A., Arghir, A., Budisteanu, B., Budisteanu, M., Dobrescu, I., Donald, K., El-Tabari, S., Hoogenhout, M., Kalambayi, F., Kawa, R., Espinoza, I. L., Lowenthal, R., Malcolm-Smith, S., Montiel-Nava, C., Odeh, J., de Paula, C. S., Rad, F., Tarpan, A. K., ... Elsabbagh, M. (2012). Autism and the grand challenges in global mental health. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 5(3), 156–159. <https://doi.org/10.1002/aur.1239>
- Kim, J., Wigram, T., & Gold, C. (2009). Emotional, motivational and interpersonal responsiveness of children with autism in improvisational music therapy. *Autism*, 13(4), 389–409. <https://doi.org/10.1177/1362361309105660>
- Kim, Y., Kim, B., Chang, J.-S., Kim, B.-N., Cho, S.-C., & Hwang, J.-W. (2014). Parental quality of life and depressive mood following methylphenidate treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(7), 506–514. <https://doi.org/10.1111/pcn.12155>
- Kirk, S. A., & Kutchins, H. (1994). The myth of the reliability of DSM. *The Journal of mind and behavior*, 71–86.
- Klein, R. G., Landa, B., Mattes, J. A., & Klein, D. F. (1988). Methylphenidate and growth in hyperactive children. A controlled withdrawal study. *Archives of General Psychiatry*, 45(12), 1127–1130. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800360075011>
- Klin, A., Saulnier, C. A., Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., Volkmar, F. R., & Lord, C. (2007). Social and communication abilities and disabilities in higher functioning individuals with

autism spectrum disorders: The Vineland and the ADOS. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(4), 748–759. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0229-4>

Klin, A., Volkmar, F. R., Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Rourke, B. P. (1995). Validity and Neuropsychological Characterization of Asperger Syndrome: Convergence with Nonverbal Learning Disabilities Syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 36(7), 1127–1140. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1995.tb01361.x>

Klingberg, T., Fernell, E., Olesen, P. J., Johnson, M., Gustafsson, P., Dahlström, K., Gillberg, C. G., Forssberg, H., & Westerberg, H. (2005). Computerized training of working memory in children with ADHD--a randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44(2), 177–186. <https://doi.org/10.1097/00004583-200502000-00010>

Knopik, V. S., Sparrow, E. P., Madden, P. A. F., Bucholz, K. K., Hudziak, J. J., Reich, W., Slutske, W. S., Grant, J. D., McLaughlin, T. L., Todorov, A., Todd, R. D., & Heath, A. C. (2005). Contributions of parental alcoholism, prenatal substance exposure, and genetic transmission to child ADHD risk: A female twin study. *Psychological Medicine*, 35(5), 625–635. <https://doi.org/10.1017/s0033291704004155>

Koegel, L. K., Koegel, R. L., Harrower, J. K., & Carter, C. M. (1999). Pivotal Response Intervention I: Overview of Approach. *Journal of the Association for Persons with Severe Handicaps*, 24(3), 174–185. <https://doi.org/10.2511/rpsd.24.3.174>

Kofler, M. J., Raiker, J. S., Sarver, D. E., Wells, E. L., & Soto, E. F. (2016). Is hyperactivity ubiquitous in ADHD or dependent on environmental demands? Evidence from meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 46, 12–24. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.04.004>

Kolvin, I. (1971). Studies in the Childhood Psychoses I. Diagnostic Criteria and Classification. *The British Journal of Psychiatry*, 118(545), 381–384. <https://doi.org/10.1192/bjp.118.545.381>

Konrad, A., Dielentheis, T. F., El Masri, D., Bayerl, M., Fehr, C., Gesierich, T., Vucurevic, G., Stoeter, P., & Winterer, G. (2010). Disturbed structural connectivity is related to inattention and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder. *The European Journal of Neuroscience*, 31(5), 912–919. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07110.x>

Kossyvakis, L., & Papoudi, D. (2016). A Review of Play Interventions for Children with Autism at School. *International Journal of Disability, Development and Education*, 63(1), 45–63. <https://doi.org/10.1080/1034912X.2015.1111303>

Koukouriki, E., & Soulis, S.-G. (2020). Self-reported Health-Related Quality of Life (HRQOL) and Anxiety Among Greek School-Age Siblings of Individuals with Autism Spectrum Disorders (ASD) in Relation to Parental Mental Health and Social Support. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50(8), 2913–2930. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04395-6>

Kouznetsov, R., Angelopoulos, P., Moulinos, S., Dimakos, I., Gourzis, P., & Jelastopulu, E. (2023). Epidemiological Study of Autism Spectrum Disorders in Greece for 2021: Nationwide Prevalence in 2–17-Year-Old Children and Regional Disparities. *Journal of Clinical Medicine*, 12(7), 2510. <https://doi.org/10.3390/jcm12072510>

Krasner, A. J., Turner, J. B., Feldman, J. F., Silberman, A. E., Fisher, P. W., Workman, C. C., Posner, J. E., Greenhill, L. L., Lorenz, J. M., Shaffer, D., & Whitaker, A. H. (2018). ADHD Symptoms in a Non-Referred Low Birthweight/Preterm Cohort: Longitudinal Profiles, Outcomes, and Associated Features. *Journal of Attention Disorders*, 22(9), 827–838. <https://doi.org/10.1177/1087054715617532>

Krauss, M. W., Seltzer, M. M., Gordon, R., & Friedman, D. H. (1996). Binding ties: The roles of adult siblings of persons with mental retardation. *Mental retardation*, 34(2), 83.

- Kriegel, G., Paul, S., Leonard, K. H., & Sandor, P. (2025). Prevalence of Autism Spectrum Disorder (ASD) in Inpatient Adolescent Psychiatric Population. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 55(3), 1138–1145. <https://doi.org/10.1007/s10803-023-05923-w>
- Krisanaprakornkit, T., Ngamjarus, C., Witoonchart, C., & Piyavhatkul, N. (2010). Meditation therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(6), CD006507. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006507.pub2>
- Kumar, S., Reynolds, K., Ji, Y., Gu, R., Rai, S., & Zhou, C. J. (2019). Impaired neurodevelopmental pathways in autism spectrum disorder: A review of signaling mechanisms and crosstalk. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 11(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s11689-019-9268-y>
- Kuntsi, J., Eley, T. C., Taylor, A., Hughes, C., Asherson, P., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2004). Co-occurrence of ADHD and low IQ has genetic origins. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 124B(1), 41–47. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20076>
- Kuzawa, C. W., & Blair, C. (2019). A hypothesis linking the energy demand of the brain to obesity risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(27), 13266–13275. <https://doi.org/10.1073/pnas.1816908116>
- Kuzawa, C. W., Chugani, H. T., Grossman, L. I., Lipovich, L., Muzik, O., Hof, P. R., Wildman, D. E., Sherwood, C. C., Leonard, W. R., & Lange, N. (2014). Metabolic costs and evolutionary implications of human brain development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(36), 13010–13015. <https://doi.org/10.1073/pnas.1323099111>
- Lahey, B. B., Pelham, W. E., Loney, J., Lee, S. S., & Willcutt, E. (2005). Instability of the DSM-IV Subtypes of ADHD from preschool through elementary school. *Archives of General Psychiatry*, 62(8), 896–902. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.8.896>
- Lai, C. L. E., Lau, Z., Lui, S. S. Y., Lok, E., Tam, V., Chan, Q., Cheng, K. M., Lam, S. M., & Cheung, E. F. C. (2017). Meta-analysis of neuropsychological measures of executive functioning in children and adolescents with high-functioning autism spectrum disorder. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 10(5), 911–939. <https://doi.org/10.1002/aur.1723>
- Lamboglia, A., Romano, R., Valente, D., Berardi, A., Cavalli, G., Giovannone, F., Sogos, C., Tofani, M., & Galeoto, G. (2023). Brief Autism Mealtime Behavior Inventory (BAMBI): Italian Translation and Validation. *Children*, 10(7), 1201. <https://doi.org/10.3390/children10071201>
- Latzman, R. D., & Markon, K. E. (2010). The factor structure and age-related factorial invariance of the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS). *Assessment*, 17(2), 172–184. <https://doi.org/10.1177/1073191109356254>
- Lavelle, T. A., Weinstein, M. C., Newhouse, J. P., Munir, K., Kuhlthau, K. A., & Prosser, L. A. (2014). Economic Burden of Childhood Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*, 133(3), e520–e529. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0763>
- LeClerc, S., & Easley, D. (2015). Pharmacological Therapies for Autism Spectrum Disorder: A Review. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(6), 389–397.
- Lee, J. M., Kyeong, S., Kim, E., & Cheon, K.-A. (2016). Abnormalities of Inter- and Intra-Hemispheric Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorders: A Study Using the Autism Brain Imaging Data Exchange Database. *Frontiers in Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00191>

- Lee, P., Lee, T., Chen, V. C., Chen, M., Shih, D., Shao, W., & Lee, M. (2010). Quality of life in mothers of children with oppositional defiant symptoms: A community sample. *Mental Health in Family Medicine*, 7(2), 93–100.
- Lee, S. H., Maenner, M. J., & Heilig, C. M. (2019). A comparison of machine learning algorithms for the surveillance of autism spectrum disorder. *PLOS ONE*, 14(9), e0222907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222907>
- Leech, R., Kamourieh, S., Beckmann, C. F., & Sharp, D. J. (2011). Fractionating the Default Mode Network: Distinct Contributions of the Ventral and Dorsal Posterior Cingulate Cortex to Cognitive Control. *Journal of Neuroscience*, 31(9), 3217–3224. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5626-10.2011>
- Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, 137(1), 12–32. <https://doi.org/10.1093/brain/awt162>
- Lemonnier, E., & Ben-Ari, Y. (2010). The diuretic bumetanide decreases autistic behaviour in five infants treated during 3 months with no side effects. *Acta Paediatrica*, 99(12), 1885–1888. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01933.x>
- Lemonnier, E., Degrez, C., Phelep, M., Tyzio, R., Josse, F., Grandgeorge, M., Hadjikhani, N., & Ben-Ari, Y. (2012). A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Translational Psychiatry*, 2(12), e202–e202. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.124>
- Levac, D., Colquhoun, H., & O'Brien, K. K. (2010). Scoping studies: Advancing the methodology. *Implementation Science: IS*, 5, 69. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>
- Li, C., & He, W.-Q. (2024). Prevalence and treatment of autism spectrum disorder in the United States, 2016–2022. *Autism Research*, 17(9), 1916–1927. <https://doi.org/10.1002/aur.3228>
- Li, Y.-J., Li, Y.-M., & Xiang, D.-X. (2018). Supplement intervention associated with nutritional deficiencies in autism spectrum disorders: A systematic review. *European Journal of Nutrition*, 57(7), 2571–2582. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1528-6>
- Liang, S. H.-Y., Lee, Y.-C., Kelsen, B. A., & Chen, V. C.-H. (2021). Health-related quality of life in mothers of children with attention deficit hyperactivity disorder in Taiwan: The roles of child, parent, and family characteristics. *Research in Developmental Disabilities*, 113, 103944. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2021.103944>
- Liao, X., & Li, Y. (2020). Genetic associations between voltage-gated calcium channels and autism spectrum disorder: A systematic review. *Molecular Brain*, 13(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s13041-020-00634-0>
- Lin, Y., Afshar, S., Rajadhyaksha, A. M., Potash, J. B., & Han, S. (2020). A Machine Learning Approach to Predicting Autism Risk Genes: Validation of Known Genes and Discovery of New Candidates. *Frontiers in Genetics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.500064>
- Liu, X., Lin, J., Zhang, H., Khan, N. U., Zhang, J., Tang, X., Cao, X., & Shen, L. (2022). Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder-Current Progress of Mechanisms and Biomarkers. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 813304. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.813304>
- Lockyer, L., & Rutter, M. (1970). A five- to fifteen-year follow-up study of infantile psychosis. IV. Patterns of cognitive ability. *The British Journal of Social and Clinical Psychology*, 9(2), 152–163. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1970.tb00654.x>
- Long, Z., Duan, X., Mantini, D., & Chen, H. (2016). Alteration of functional connectivity in autism spectrum disorder: Effect of age and anatomical distance. *Scientific Reports*, 6, 26527. <https://doi.org/10.1038/srep26527>

- Lord, C., Charman, T., Havdahl, A., Carbone, P., Anagnostou, E., Boyd, B., Carr, T., de Vries, P. J., Dissanayake, C., Divan, G., Freitag, C. M., Gotelli, M. M., Kasari, C., Knapp, M., Mundy, P., Plank, A., Scahill, L., Servili, C., Shattuck, P., ... McCauley, J. B. (2022). The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. *Lancet (London, England)*, 399(10321), 271–334. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01541-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01541-5)
- Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., & Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *Lancet (London, England)*, 392(10146), 508–520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
- Lord, C., Petkova, E., Hus, V., Gan, W., Lu, F., Martin, D. M., Ousley, O., Guy, L., Bernier, R., Gerds, J., Algermissen, M., Whitaker, A., Sutcliffe, J. S., Warren, Z., Klin, A., Saulnier, C., Hanson, E., Hundley, R., Piggot, J., ... Risi, S. (2012). A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry*, 69(3), 306–313. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.148>
- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(5), 659–685. <https://doi.org/10.1007/BF02172145>
- Lovaas, O. I. (1987). Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55(1), 3–9. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.55.1.3>
- Love, C., Sominsky, L., O’Hely, M., Berk, M., Vuillermine, P., & Dawson, S. L. (2024). Prenatal environmental risk factors for autism spectrum disorder and their potential mechanisms. *BMC Medicine*, 22(1), 393. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03617-3>
- Lugo-Candelas, C., Monk, C., Duarte, C. S., Lee, S., & Posner, J. (2018). Shared genetic factors, fetal programming, and the transmission of depression. *The Lancet. Psychiatry*, 5(10), 771–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30356-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30356-0)
- Lyall, K., Schmidt, R. J., & Hertz-Picciotto, I. (2014). Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 443–464. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt282>
- Madra, M., Ringel, R., & Margolis, K. G. (2020). Gastrointestinal issues and Autism Spectrum Disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 29(3), 501–513. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2020.02.005>
- Maenner, M. J. (2023). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR. Surveillance Summaries*, 72. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>
- Maenner, M. J., Rice, C. E., Arneson, C. L., Cunniff, C., Schieve, L. A., Carpenter, L. A., Van Naarden Braun, K., Kirby, R. S., Bakian, A. V., & Durkin, M. S. (2014). Potential impact of DSM-5 criteria on autism spectrum disorder prevalence estimates. *JAMA Psychiatry*, 71(3), 292–300. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3893>
- Maenner, M. J., Shaw, K. A., Baio, J., Washington, A., Patrick, M., DiRienzo, M., Christensen, D. L., Wiggins, L. D., Pettygrove, S., Andrews, J. G., Lopez, M., Hudson, A., Baroud, T., Schwenk, Y., White, T., Rosenberg, C. R., Lee, L.-C., Harrington, R. A., Huston, M., ... Dietz, P. M. (2020). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveillance Summaries*, 69(4), 1–12. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1>

- Maglione, M. A., Gans, D., Das, L., Timbie, J., Kasari, C., For the Technical Expert Panel, & HRSA Autism Intervention Research – Behavioral (AIR-B) Network. (2012). Nonmedical Interventions for Children With ASD: Recommended Guidelines and Further Research Needs. *Pediatrics*, 130(Supplement_2), S169–S178. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0900O>
- Makrygianni, M. K., Gena, A., Katoudi, S., & Galanis, P. (2018). The effectiveness of applied behavior analytic interventions for children with Autism Spectrum Disorder: A meta-analytic study. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 51, 18–31. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2018.03.006>
- Malik, M., Sheikh, A. M., Wen, G., Spivack, W., Brown, W. T., & Li, X. (2011). Expression of inflammatory cytokines, Bcl2 and cathepsin D are altered in lymphoblasts of autistic subjects. *Immunobiology*, 216(1), 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2010.03.001>
- Mandy, W. P. L., Charman, T., & Skuse, D. H. (2012). Testing the construct validity of proposed criteria for DSM-5 autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(1), 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.10.013>
- Maneeton, N., Maneeton, B., Puthisri, S., Woottiluk, P., Narkpongphun, A., & Srisurapanont, M. (2018). Risperidone for children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 1811–1820. <https://doi.org/10.2147/NDT.S151802>
- Maniscalco, L., Frédérique, B.-B., Roccella, M., Matranga, D., & Tripi, G. (2020). A Preliminary Study on Cranio-Facial Characteristics Associated with Minor Neurological Dysfunctions (MNDs) in Children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Brain Sciences*, 10(8), 566. <https://doi.org/10.3390/brainsci10080566>
- Manoli, D. S., & State, M. W. (2021). Autism Spectrum Disorder Genetics and the Search for Pathological Mechanisms. *The American Journal of Psychiatry*, 178(1), 30–38. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20111608>
- Maras, A., Schroder, C. M., Malow, B. A., Findling, R. L., Breddy, J., Nir, T., Shahmoon, S., Zisapel, N., & Gringras, P. (2018). Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 28(10), 699–710. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0020>
- Marciano, A. R. F., & Scheuer, C. I. (2005). Quality of life in siblings of autistic patients. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 27, 67–69. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000100015>
- Marotta, R., Risoleo, M. C., Messina, G., Parisi, L., Carotenuto, M., Vetri, L., & Roccella, M. (2020). The Neurochemistry of Autism. *Brain Sciences*, 10(3), 163. <https://doi.org/10.3390/brainsci10030163>
- Martin, J., O'Donovan, M. C., Thapar, A., Langley, K., & Williams, N. (2015). The relative contribution of common and rare genetic variants to ADHD. *Translational Psychiatry*, 5(2), e506. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.5>
- Masini, E., Loi, E., Vega-Benedetti, A. F., Carta, M., Doneddu, G., Fadda, R., & Zavattari, P. (2020). An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8290. <https://doi.org/10.3390/ijms21218290>
- May, T., Brignell, A., & Williams, K. (2020). Autism Spectrum Disorder Prevalence in Children Aged 12–13 Years From the Longitudinal Study of Australian Children. *Autism Research*, 13(5), 821–827. <https://doi.org/10.1002/aur.2286>

- May, T., Cornish, K., & Rinehart, N. J. (2016). Gender Profiles of Behavioral Attention in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of Attention Disorders*, 20(7), 627–635. <https://doi.org/10.1177/1087054712455502>
- McCann, D., Barrett, A., Cooper, A., Crumpler, D., Dalen, L., Grimshaw, K., Kitchin, E., Lok, K., Porteous, L., Prince, E., Sonuga-Barke, E., Warner, J. O., & Stevenson, J. (2007). Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: A randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 370(9598), 1560–1567. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61306-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61306-3)
- McInerney, R. J., & Kerns, K. A. (2003). Time reproduction in children with ADHD: Motivation matters. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 9(2), 91–108. <https://doi.org/10.1076/chin.9.2.91.14506>
- McLean, R. L., Johnson Harrison, A., Zimak, E., Joseph, R. M., & Morrow, E. M. (2014). Executive function in probands with autism with average IQ and their unaffected first-degree relatives. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(9), 1001–1009. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.05.019>
- McVoy, M., Stepanova, E., & Findling, R. L. (2023). *Clinical manual of child and adolescent psychopharmacology*. American Psychiatric Pub.
- Medavarapu, S., Marella, L. L., Sangem, A., Kairam, R., Medavarapu, S., Marella, L. L., Sangem, A., & Kairam, R. (2019). Where is the Evidence? A Narrative Literature Review of the Treatment Modalities for Autism Spectrum Disorders. *Cureus*, 11(1). <https://doi.org/10.7759/cureus.3901>
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483–506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- Metin, B., Roeyers, H., Wiersema, J. R., van der Meere, J., & Sonuga-Barke, E. (2012). A meta-analytic study of event rate effects on Go/No-Go performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 72(12), 990–996. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.08.023>
- Midence, K., & O'Neill, M. (2005). L'esperienza dei genitori nell'affrontare la diagnosi di autismo: Uno studio pilota. *Autismo e disturbi del neurosviluppo*.
- Miles, J. H. (2011). Autism spectrum disorders—A genetics review. *Genetics in Medicine*, 13(4), 278–294. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181ff67ba>
- Mintz, M. (2017). Evolution in the Understanding of Autism Spectrum Disorder: Historical Perspective. *The Indian Journal of Pediatrics*, 84(1), 44–52. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2080-8>
- Moffitt, T. E., Houts, R., Asherson, P., Belsky, D. W., Corcoran, D. L., Hammerle, M., Harrington, H., Hogan, S., Meier, M. H., Polanczyk, G. V., Poulton, R., Ramrakha, S., Sugden, K., Williams, B., Rohde, L. A., & Caspi, A. (2015). Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *The American Journal of Psychiatry*, 172(10), 967–977. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101266>
- Mohammadi, M. R., Farokhzadi, F., Alipour, A., Rostami, R., Dehestani, M., & Salmanian, M. (2012). Marital Satisfaction amongst Parents of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Normal Children. *Iranian Journal of Psychiatry*, 7(3), 120–125.
- Molina, B. S. G., Hinshaw, S. P., Eugene Arnold, L., Swanson, J. M., Pelham, W. E., Hechtman, L., Hoza, B., Epstein, J. N., Wigal, T., Abikoff, H. B., Greenhill, L. L., Jensen, P. S., Wells, K. C., Vitiello, B., Gibbons, R. D., Howard, A., Houck, P. R., Hur, K., Lu, B., ...

MTA Cooperative Group. (2013). Adolescent substance use in the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (MTA) as a function of childhood ADHD, random assignment to childhood treatments, and subsequent medication. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 52(3), 250–263. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.12.014>

Molina, B. S. G., Hinshaw, S. P., Swanson, J. M., Arnold, L. E., Vitiello, B., Jensen, P. S., Epstein, J. N., Hoza, B., Hechtman, L., Abikoff, H. B., Elliott, G. R., Greenhill, L. L., Newcorn, J. H., Wells, K. C., Wigal, T., Gibbons, R. D., Hur, K., Houck, P. R., & MTA Cooperative Group. (2009). The MTA at 8 years: Prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(5), 484–500. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e31819c23d0>

Molinaro, M. L., Rollo, L. E., Fletcher, P. C., & Schneider, M. A. (2020). Having a Sibling with ASD: Perspectives of Siblings and Their Parents. *Comprehensive Child and Adolescent Nursing*, 43(1), 35–47. <https://doi.org/10.1080/24694193.2018.1559256>

Morrison, S., Armitano, C. N., Raffaele, C. T., Deutsch, S. I., Neumann, S. A., Caracci, H., & Urbano, M. R. (2018). Neuromotor and cognitive responses of adults with autism spectrum disorder compared to neurotypical adults. *Experimental Brain Research*, 236(8), 2321–2332. <https://doi.org/10.1007/s00221-018-5300-9>

Moschetti, A., Giangreco, M., Ronfani, L., Cervellera, S., Ruffilli, M. P., Nume, C., Barbi, E., & Servidio, A. G. (2024). An ecological study shows increased prevalence of autism spectrum disorder in children living in a heavily polluted area. *Scientific Reports*, 14(1), 17159. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67980-0>

Mostafavi, M., Areshtanab, H. N., Ebrahimi, H., Vahidi, M., Amiri, S., & Norouzi, S. (2020). Caregiver burden and related factors in Iranian mothers of children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Nursing and Midwifery Studies*, 9(3), 149. https://doi.org/10.4103/nms.nms_83_19

Mostofsky, S. H., Goldberg, M. C., Landa, R. J., & Denckla, M. B. (2000). Evidence for a deficit in procedural learning in children and adolescents with autism: Implications for cerebellar contribution. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 6(7), 752–759. <https://doi.org/10.1017/s1355617700677020>

Moyson, T., & Roeyers, H. (2011). The Quality of Life of Siblings of Children with Autism Spectrum Disorder. *Exceptional Children*. <https://doi.org/10.1177/001440291107800103>

Mur, M., Portella, M. J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., & Vieta, E. (2007). Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: Executive function as a core deficit. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(7), 1078–1086. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0715>

Myers, S. M., Johnson, C. P., & the Council on Children With Disabilities. (2007). Management of Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*, 120(5), 1162–1182. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2362>

Nelson, S. B., & Valakh, V. (2015). Excitatory/Inhibitory Balance and Circuit Homeostasis in Autism Spectrum Disorders. *Neuron*, 87(4), 684–698. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.033>

Ng, R., Heinrich, K., & Hodges, E. K. (2019). Brief Report: Neuropsychological Testing and Informant-Ratings of Children with Autism Spectrum Disorder, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, or Comorbid Diagnosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49(6), 2589–2596. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-03986-2>

Nguyen, R. L., Medvedeva, Y. V., Ayyagari, T. E., Schmunk, G., & Gargus, J. J. (2018). Intracellular calcium dysregulation in autism spectrum disorder: An analysis of converging

organelle signaling pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1865(11, Part B), 1718–1732. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.08.003>

Nielsen, T. C., Nassar, N., Boulton, K. A., Guastella, A. J., & Lain, S. J. (2024). Estimating the Prevalence of Autism Spectrum Disorder in New South Wales, Australia: A Data Linkage Study of Three Routinely Collected Datasets. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 54(4), 1558–1566. <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05887-3>

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), 863–873. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.01.025>

Nigg, J. T., & Breslau, N. (2007). Prenatal smoking exposure, low birth weight, and disruptive behavior disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(3), 362–369. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000246054.76167.44>

Nigg, J. T., Elmore, A. L., Natarajan, N., Friderici, K. H., & Nikolas, M. A. (2016). Variation in an Iron Metabolism Gene Moderates the Association Between Blood Lead Levels and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *Psychological Science*, 27(2), 257–269. <https://doi.org/10.1177/0956797615618365>

Nigg, J. T., Knottnerus, G. M., Martel, M. M., Nikolas, M., Cavanagh, K., Karmaus, W., & Rappley, M. D. (2008). Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biological Psychiatry*, 63(3), 325–331. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.07.013>

Nigg, J. T., Willcutt, E. G., Doyle, A. E., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2005). Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: Do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry*, 57(11), 1224–1230. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.025>

Obafemi-Ajayi, T., Miles, J. H., Takahashi, T. N., Qi, W., Aldridge, K., Zhang, M., Xin, S.-Q., He, Y., & Duan, Y. (2015). Facial structure analysis separates autism spectrum disorders into meaningful clinical subgroups. *Journal of autism and developmental disorders*, 45(5), 1302–1317.

Oberman, L. M., Enticott, P. G., Casanova, M. F., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., McCracken, J. T., & Group, the T. in A. C. (2016). Transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorder: Challenges, promise, and roadmap for future research. *Autism Research*, 9(2), 184–203. <https://doi.org/10.1002/aur.1567>

Ochoa-Lubínoff, C., Makol, B. A., & Dillon, E. F. (2023). Autism in Women. *Neurologic Clinics*, 41(2), 381–397. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2022.10.006>

Oh, D. H., Kim, I. B., Kim, S. H., & Ahn, D. H. (2017). Predicting Autism Spectrum Disorder Using Blood-based Gene Expression Signatures and Machine Learning. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15(1), 47–52. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.1.47>

O’Hearn, K., Asato, M., Ordaz, S., & Luna, B. (2008). Neurodevelopment and executive function in autism. *Development and Psychopathology*, 20(4), 1103–1132. <https://doi.org/10.1017/S0954579408000527>

Olmsted, D., & Blaxill, M. (2016). Leo Kanner’s Mention of 1938 in His Report on Autism Refers to His First Patient. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(1), 340–341. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2541-3>

Omar, K. S., Mondal, P., Khan, N. S., Rizvi, Md. R. K., & Islam, M. N. (2019). A Machine Learning Approach to Predict Autism Spectrum Disorder. *2019 International Conference on*

- Electrical, Computer and Communication Engineering (ECCE)*, 1–6. <https://doi.org/10.1109/ECACE.2019.8679454>
- O'Reilly, C., Lewis, J. D., & Elsabbagh, M. (2017). Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PloS One*, 12(5), e0175870. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175870>
- Orsmond, G. I., & Fulford, D. (2018). Adult Siblings Who Have a Brother or Sister with Autism: Between-Family and Within-Family Variations in Sibling Relationships. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(12), 4090–4102. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3669-8>
- Orsmond, G. I., Kuo, H.-Y., & Seltzer, M. M. (2009). Siblings of individuals with an autism spectrum disorder: Sibling relationships and wellbeing in adolescence and adulthood. *Autism*, 13(1), 59–80. <https://doi.org/10.1177/1362361308097119>
- Orsmond, G. I., & Mailick Seltzer, M. (2000). Brothers and Sisters of Adults With Mental Retardation: Gendered Nature of the Sibling Relationship. *American Journal on Mental Retardation*, 105(6), 486–507. [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2000\)105%253C0486:BASOAW%253E2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2000)105%253C0486:BASOAW%253E2.0.CO;2)
- Orsmond, G. I., & Seltzer, M. M. (2007). Siblings of individuals with autism spectrum disorders across the life course. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 13(4), 313–320. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20171>
- O'Sharkey, K., Mitra, S., Paik, S., Chow, T., Cockburn, M., & Ritz, B. (2025). Trends in the Prevalence of Autism Spectrum Disorder in California: Disparities by Sociodemographic Factors and Region Between 1990–2018. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 55(7), 2503–2511. <https://doi.org/10.1007/s10803-024-06371-w>
- Ostrowski, J., Religioni, U., Gellert, B., Sytnik-Czetwertyński, J., & Pinkas, J. (2024). Autism Spectrum Disorders: Etiology, Epidemiology, and Challenges for Public Health. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 30, e944161. <https://doi.org/10.12659/MSM.944161>
- Özbek, M. M., Sevinçok, D., & Aksu, H. (2023). Perceived Social Support and Parental Emotional Temperament Among Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 33(3), 203–210. <https://doi.org/10.5152/pcp.2023.22527>
- Ozonoff, S., Young, G. S., Carter, A., Messinger, D., Yirmiya, N., Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Carver, L. J., Constantino, J. N., Dobkins, K., Hutman, T., Iverson, J. M., Landa, R., Rogers, S. J., Sigman, M., & Stone, W. L. (2011). Recurrence Risk for Autism Spectrum Disorders: A Baby Siblings Research Consortium Study. *Pediatrics*, 128(3), e488–e495. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2825>
- Palacio, J. D., De la Peña-Olvera, F., Palacios-Cruz, L., & Ortiz-León, S. (2009). Algoritmo latinoamericano de tratamiento multimodal del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) a través de la vida. *Revista colombiana de psiquiatría*, 38, 35–65.
- Pangrazzi, L., Balasco, L., & Bozzi, Y. (2020). Oxidative Stress and Immune System Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3293. <https://doi.org/10.3390/ijms21093293>
- Park, H.-A., Kim, J. I., Kim, Y., Park, S., Yang, Y., Lee, Y., Lee, H., Kim, S. Y., & Kim, B.-N. (2015). Autism Spectrum Disorder and Behavioral Intervention: An Updated Review. *Journal of the Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 26(2), 86–93. <https://doi.org/10.5765/jkacap.2015.26.2.86>

Pearson, J. M., Heilbronner, S. R., Barack, D. L., Hayden, B. Y., & Platt, M. L. (2011). Posterior cingulate cortex: Adapting behavior to a changing world. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(4), 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.02.002>

Peasgood, T., Bhardwaj, A., Brazier, J. E., Biggs, K., Coghill, D., Daley, D., Cooper, C. L., De Silva, C., Harpin, V., Hodgkins, P., Nadkarni, A., Setyawati, J., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2021). What Is the Health and Well-Being Burden for Parents Living With a Child With ADHD in the United Kingdom? *Journal of Attention Disorders*, 25(14), 1962–1976. Scopus. <https://doi.org/10.1177/1087054720925899>

Peisch, V., & Burt, K. B. (2022). The structure and function of coping in emerging adults. *Current Psychology*, 41(7), 4802–4814.

Petalas, M. A., Hastings, R. P., Nash, S., Reilly, D., & Dowey, A. (2012). The perceptions and experiences of adolescent siblings who have a brother with autism spectrum disorder. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 37(4), 303–314. <https://doi.org/10.3109/13668250.2012.734603>

Peters, M. D. J., Godfrey, C., McInerney, P., Khalil, H., Larsen, P., Marnie, C., Pollock, D., Tricco, A. C., & Munn, Z. (2022). Best practice guidance and reporting items for the development of scoping review protocols. *JB I Evidence Synthesis*, 20(4), 953. <https://doi.org/10.11124/JBIES-21-00242>

Peters, M. D. J., Marnie, C., Tricco, A. C., Pollock, D., Munn, Z., Alexander, L., McInerney, P., Godfrey, C. M., & Khalil, H. (2020). Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JB I Evidence Synthesis*, 18(10), 2119. <https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167>

Pham, A. V., & Charles, L. C. (2023). Racial Disparities in Autism Diagnosis, Assessment, and Intervention among Minoritized Youth: Sociocultural Issues, Factors, and Context. *Current Psychiatry Reports*, 25(5), 201–211. <https://doi.org/10.1007/s11920-023-01417-9>

Phelps, E. A., & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the Amygdala to Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior. *Neuron*, 48(2), 175–187. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.09.025>

Piscitello, J., Altszuler, A. R., Mazzant, J. R., Babinski, D. E., Gnagy, E. M., Page, T. F., Molina, B. S. G., & Pelham, W. E. (2022). The Impact of ADHD on Maternal Quality of Life. *Research on Child and Adolescent Psychopathology*, 50(10), 1275–1288. Scopus. <https://doi.org/10.1007/s10802-022-00935-z>

Plichta, M. M., & Scheres, A. (2014). Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: A meta-analytic review of the fMRI literature. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 38, 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.012>

Pliszka, S. & AACAP Work Group on Quality Issues. (2007a). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(7), 894–921. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e318054e724>

Pliszka, S. & AACAP Work Group on Quality Issues. (2007b). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(7), 894–921. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e318054e724>

Pliszka, S. R., Crismon, M. L., Hughes, C. W., Corners, C. K., Emslie, G. J., Jensen, P. S., McCracken, J. T., Swanson, J. M., Lopez, M., & TEXAS CONSENSUS CONFERENCE PANEL ON PHARMACOTHERAPY OF CHILDHOOD ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER. (2006). The Texas Children’s Medication Algorithm

Project: Revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(6), 642–657. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000215326.51175.eb>

Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007a). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942–948. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>

Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007b). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942–948. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>

Polanczyk, G. V., Salum, G. A., Sugaya, L. S., Caye, A., & Rohde, L. A. (2015). Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 56(3), 345–365. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12381>

Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C., & Rohde, L. A. (2014). ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 434–442. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt261>

Politte, L. C., Scahill, L., Figueroa, J., McCracken, J. T., King, B., & McDougle, C. J. (2018). A randomized, placebo-controlled trial of extended-release guanfacine in children with autism spectrum disorder and ADHD symptoms: An analysis of secondary outcome measures. *Neuropsychopharmacology*, 43(8), 1772–1778. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0039-3>

Posner, J., Park, C., & Wang, Z. (2014). Connecting the dots: A review of resting connectivity MRI studies in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology Review*, 24(1), 3–15. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9251-z>

Posner, J., Polanczyk, G. V., & Sonuga-Barke, E. (2020). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet (London, England)*, 395(10222), 450–462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33004-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33004-1)

Posner, J., Rauh, V., Gruber, A., Gat, I., Wang, Z., & Peterson, B. S. (2013). Dissociable attentional and affective circuits in medication-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 213(1), 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.01.004>

Prata, J., Lawson, W., & Coelho, R. (2018). Parent training for parents of children on the autism spectrum: A review. *International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health*, 4, 3. <https://doi.org/10.21035/ijcnmh.2018.5.3>

Procidano, M. E., & Heller, K. (1983). Measures of perceived social support from friends and from family: Three validation studies. *American Journal of Community Psychology*, 11(1), 1–24. <https://doi.org/10.1007/BF00898416>

Quatrosi, G., Di Maso, L., Lipani, A., Lo Casto, G., Misuraca, A., Sferrazza, M., & Cottone, L. (2025, giugno 27). *Play & Food: Intervento multidisciplinare per la riduzione della selettività alimentare nei bambini con Disturbo dello Spettro Autistico*. Congresso Regionale SINPIA Sicilia «Il Minore al Centro» - La NPIA tra tradizioni, evoluzioni e cambiamenti - Costruire percorsi, Urban Center, Via Nino Bixio, 1, Siracusa.

Quatrosi, G., Genovese, D., Amodio, E., & Tripi, G. (2023). The Quality of Life among Siblings of Autistic Individuals: A Scoping Review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 735. <https://doi.org/10.3390/jcm12030735>

- Quatrosi, G., Genovese, D., Galliano, G., Zoppé, H., Amodio, E., Bonnet-Brilhault, F., & Tripi, G. (2024). Cranio-Facial Characteristics in Autism Spectrum Disorder: A Scoping Review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(3), 729. <https://doi.org/10.3390/jcm13030729>
- Rabiner, D. L. (2013). Stimulant prescription cautions: Addressing misuse, diversion and malingering. *Current Psychiatry Reports*, 15(7), 375. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0375-2>
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale. *Applied Psychological Measurement*. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>
- Rahman, M. M., Usman, O. L., Muniyandi, R. C., Sahran, S., Mohamed, S., & Razak, R. A. (2020). A Review of Machine Learning Methods of Feature Selection and Classification for Autism Spectrum Disorder. *Brain Sciences*, 10(12), 949. <https://doi.org/10.3390/brainsci10120949>
- Raichle, M. E., & Gusnard, D. A. (2002). Appraising the brain's energy budget. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(16), 10237–10239. <https://doi.org/10.1073/pnas.172399499>
- Ramaswami, G., & Geschwind, D. H. (2018). Chapter 21—Genetics of autism spectrum disorder. In D. H. Geschwind, H. L. Paulson, & C. Klein (A c. Di), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 147, pp. 321–329). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00021-X>
- Ramos-Sánchez, C. P., Kortekaas, D., Van Biesen, D., Vancampfort, D., & Van Damme, T. (2022). The Relationship between Motor Skills and Intelligence in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(3), 1189–1199. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05022-8>
- Randolph-Gips, M., & Srinivasan, P. (2012). Modeling autism: A systems biology approach. *Journal of Clinical Bioinformatics*, 2(1), 17. <https://doi.org/10.1186/2043-9113-2-17>
- Rasga, C., Santos, J. X., Café, C., Oliveira, A., Duque, F., Posada, M., Nunes, A., Oliveira, G., & Vicente, A. M. (2023). Prevalence of Autism Spectrum Disorder in the Centro region of Portugal: A population based study of school age children within the ASDEU project. *Frontiers in Psychiatry*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1148184>
- Rath, S., Sharma, R., Gupta, R., Ast, T., Chan, C., Durham, T. J., Goodman, R. P., Grabarek, Z., Haas, M. E., Hung, W. H. W., Joshi, P. R., Jourdain, A. A., Kim, S. H., Kotrys, A. V., Lam, S. S., McCoy, J. G., Meisel, J. D., Miranda, M., Panda, A., ... Mootha, V. K. (2021). MitoCarta3.0: An updated mitochondrial proteome now with sub-organelle localization and pathway annotations. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1541–D1547. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1011>
- Reed, G. M., First, M. B., Kogan, C. S., Hyman, S. E., Gureje, O., Gaebel, W., Maj, M., Stein, D. J., Maercker, A., Tyrer, P., Claudino, A., Garralda, E., Salvador-Carulla, L., Ray, R., Saunders, J. B., Dua, T., Poznyak, V., Medina-Mora, M. E., Pike, K. M., ... Saxena, S. (2019). Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 18(1), 3–19. <https://doi.org/10.1002/wps.20611>
- Reichow, B., Barton, E. E., Boyd, B. A., & Hume, K. (s.d.). *Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD)—Reichow, B - 2012 | Cochrane Library*. Recuperato 27 settembre 2025, da <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009260.pub2/full>
- Reichow, B., & Wolery, M. (2009). Comprehensive Synthesis of Early Intensive Behavioral Interventions for Young Children with Autism Based on the UCLA Young Autism Project

Model. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(1), 23–41. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0596-0>

Repp, A. C., & Horner, R. H. (1999). *Functional Analysis of Problem Behavior: From Effective Assessment to Effective Support*. Wadsworth Publishing Company.

Rimestad, M. L., Lambek, R., Zacher Christiansen, H., & Hougaard, E. (2019). Short-and long-term effects of parent training for preschool children with or at risk of ADHD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of attention disorders*, 23(5), 423–434.

Rimland, B., & Edelson, S. M. (1995). Brief report: A pilot study of auditory integration training in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 25(1), 61–70. <https://doi.org/10.1007/BF02178168>

Rimmele, U., Hediger, K., Heinrichs, M., & Klaver, P. (2009). Oxytocin Makes a Face in Memory Familiar. *Journal of Neuroscience*, 29(1), 38–42. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4260-08.2009>

Robinson Williams, A., Amoakohene, E., Maenner, M. J., Zahorodny, W., DiRienzo, M., Grzybowski, A., Hall-Lande, J., Pas, E. T., Bakian, A. V., Lopez, M., Patrick, M., Shenouda, J., & Shaw, K. A. (2024). Community testing practices for autism within the autism and developmental disabilities monitoring network. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 38(5), 426–431. <https://doi.org/10.1111/ppe.13077>

Ronan Lordan, P. H. D., Cristiano Storni, P. H. D., & Chiara Alessia De Benedictis, M. S. C. (2021). Autism Spectrum Disorders: Diagnosis and Treatment. *Exon Publications*, 17–32. <https://doi.org/10.36255/exonpublications.autismspectrumdisorders.2021.diagnosis>

Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2014). The Use of Medications Approved for Alzheimer’s Disease in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Frontiers in Pediatrics*, 2. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00087>

Rourke, B., & Tsatsanis, K. (2000). Nonverbal learning disabilities and Asperger syndrome. In: Klin A, Volkmar FR, editors. *Asperger syndrome*.

Rutter, M. (1972). Childhood schizophrenia reconsidered. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 2(3), 315–337. <https://doi.org/10.1007/BF01537622>

Rutter, M. (2005). Incidence of autism spectrum disorders: Changes over time and their meaning. *Acta Paediatrica*, 94(1), 2–15. <https://doi.org/10.1080/08035250410023124>

Rydell, M., Lundström, S., Gillberg, C., Lichtenstein, P., & Larsson, H. (2018). Has the attention deficit hyperactivity disorder phenotype become more common in children between 2004 and 2014? Trends over 10 years from a Swedish general population sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 59(8), 863–871. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12882>

Sader, M., Weston, A., Buchan, K., Kerr-Gaffney, J., Gillespie-Smith, K., Sharpe, H., & Duffy, F. (2025). The Co-Occurrence of Autism and Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID): A Prevalence-Based Meta-Analysis. *The International Journal of Eating Disorders*, 58(3), 473–488. <https://doi.org/10.1002/eat.24369>

Safer, D. J. (2018). Is ADHD Really Increasing in Youth? *Journal of Attention Disorders*, 22(2), 107–115. <https://doi.org/10.1177/1087054715586571>

Salari, N., Rasoulpoor, S., Rasoulpoor, S., Shohaimi, S., Jafarpour, S., Abdoli, N., Khaledi-Paveh, B., & Mohammadi, M. (2022). The global prevalence of autism spectrum disorder: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics*, 48(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01310-w>

Samuel, N., Vetkas, A., Pancholi, A., Sarica, C., Loh, A., Germann, J., Harmsen, I. E., Tasserie, J., Milano, V., Yamamoto, K., Kalia, S. K., Kongkham, P. N., & Lozano, A. M.

(2021). A Network-Based Approach to Glioma Surgery: Insights from Functional Neurosurgery. *Cancers*, 13(23), 6127. <https://doi.org/10.3390/cancers13236127>

Sanchack, K. E., & Thomas, C. A. (2016). Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. *American Family Physician*, 94(12), 972-979A.

Sanchez, M. J., & Constantino, J. N. (2020). Expediting clinician assessment in the diagnosis of autism spectrum disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 62(7), 806–812. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14530>

Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. (2014). The Familial Risk of Autism. *JAMA*, 311(17), 1770–1777. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4144>

Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., De Rubeis, S., An, J.-Y., Peng, M., Collins, R., Grove, J., Klei, L., Stevens, C., Reichert, J., Mulhern, M. S., Artomov, M., Gerges, S., Sheppard, B., Xu, X., Bhaduri, A., Norman, U., ... Buxbaum, J. D. (2020). Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*, 180(3), 568-584.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036>

Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., Rubeis, S. D., An, J.-Y., Peng, M., Collins, R., Grove, J., Klei, L., Stevens, C., Reichert, J., Mulhern, M. S., Artomov, M., Gerges, S., Sheppard, B., Xu, X., Bhaduri, A., Norman, U., ... Buxbaum, J. D. (2020). Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*, 180(3), 568-584.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036>

Sauer, A. K., Stanton, J. E., Hans, S., & Grubucker, A. M. (2021). Autism Spectrum Disorders: Etiology and Pathology. In A. M. Grubucker (A c. Di), *Autism Spectrum Disorders*. Exon Publications. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573613/>

Scattoni, M. L., Fatta, L. M., Micai, M., Sali, M. E., Bellomo, M., Salvitti, T., Fulceri, F., Castellano, A., Molteni, M., Gambino, G., Posada, M., Romano, G., & Puopolo, M. (2023). Autism spectrum disorder prevalence in Italy: A nationwide study promoted by the Ministry of Health. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 17(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s13034-023-00673-0>

Schachter, H. M., Pham, B., King, J., Langford, S., & Moher, D. (2001). How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 165(11), 1475–1488.

Scheffler, R. M., Hinshaw, S. P., Modrek, S., & Levine, P. (2007). The global market for ADHD medications. *Health Affairs (Project Hope)*, 26(2), 450–457. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.26.2.450>

Schmunk, G., Nguyen, R. L., Ferguson, D. L., Kumar, K., Parker, I., & Gargus, J. J. (2017). High-throughput screen detects calcium signaling dysfunction in typical sporadic autism spectrum disorder. *Scientific Reports*, 7(1), 40740. <https://doi.org/10.1038/srep40740>

Schroder, C. M., Malow, B. A., Maras, A., Melmed, R. D., Findling, R. L., Breddy, J., Nir, T., Shahmoon, S., Zisapel, N., & Gringras, P. (2019). Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49(8), 3218–3230. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04046-5>

Schuntermann, P. (2007). The Sibling Experience: Growing Up with a Child Who Has Pervasive Developmental Disorder or Mental Retardation. *Harvard Review of Psychiatry*, 15(3), 93. <https://doi.org/10.1080/10673220701432188>

- Selçuk, M. (2025). The Impact of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment on Caregiver's Burden, Anxiety, and Depression Symptoms. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 35(2), 124–131. Scopus. <https://doi.org/10.5152/pcp.2025.24935>
- Sergeant, J. (2000). The cognitive-energetic model: An empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24(1), 7–12. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(99\)00060-3](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(99)00060-3)
- Sezerol, M., & Davun, S. (2024). Autism spectrum disorder: Evaluation of community-based screening program. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 54(3), 555–562. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5822>
- Shapiro, F. (2001). *Eye movement desensitization and reprocessing: Basic principles, protocols, and procedures*, 2nd ed (pp. xxiv, 472). Guilford Press.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., & Rapoport, J. L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(49), 19649–19654. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707741104>
- Sheikh, A. M., Li, X., Wen, G., Tauqeer, Z., Brown, W. T., & Malik, M. (2010). Cathepsin D and apoptosis related proteins are elevated in the brain of autistic subjects. *Neuroscience*, 165(2), 363–370. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.10.035>
- Sheikh, A. M., Malik, M., Wen, G., Chauhan, A., Chauhan, V., Gong, C.-X., Liu, F., Brown, W. T., & Li, X. (2010). BDNF-Akt-Bcl2 antiapoptotic signaling pathway is compromised in the brain of autistic subjects. *Journal of Neuroscience Research*, 88(12), 2641–2647. <https://doi.org/10.1002/jnr.22416>
- Shivers, C. M. (2019). Empathy and perceptions of their brother or sister among adolescent siblings of individuals with and without autism spectrum disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 92, 103451. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2019.103451>
- Shivers, C. M., & Plavnick, J. B. (2015). Sibling Involvement in Interventions for Individuals with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(3), 685–696. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2222-7>
- Shrestha, M., Basukala, S., Thapa, N., Shrestha, O., Basnet, M., Shrestha, K., Regmi, S., Chhetri, S. T., & Kunwor, B. (2024). Prevalence of autism spectrum disorder among children in Southeast Asia from 2002 to 2022: An updated systematic review and meta-analysis. *Health Science Reports*, 7(4), e2005. <https://doi.org/10.1002/hsr2.2005>
- Sibley, M. H., Rohde, L. A., Swanson, J. M., Hechtman, L. T., Molina, B. S. G., Mitchell, J. T., Arnold, L. E., Caye, A., Kennedy, T. M., Roy, A., Stehli, A., & Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) Cooperative Group. (2018). Late-Onset ADHD Reconsidered With Comprehensive Repeated Assessments Between Ages 10 and 25. *The American Journal of Psychiatry*, 175(2), 140–149. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030298>
- Siller, M., & Morgan, L. (2018). Systematic Review of Research Evaluating Parent-Mediated Interventions for Young Children with Autism: Years 2013 to 2015. In M. Siller & L. Morgan (A c. Di), *Handbook of Parent-Implemented Interventions for Very Young Children with Autism* (pp. 1–21). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90994-3_1
- Simeon, R., Galeoto, G., Cracolici, S., Panuccio, F., & Berardi, A. (2025). Treatments for Eating Disorders in People with Autism Spectrum Disorder: A Scoping Review. *Pediatric Reports*, 17(2), 35. <https://doi.org/10.3390/pediatric17020035>

- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, A., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 194(3), 204–211. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.048827>
- Siniscalco, D., Schultz, S., Brigida, A. L., & Antonucci, N. (2018). Inflammation and Neuro-Immune Dysregulations in Autism Spectrum Disorders. *Pharmaceuticals*, 11(2), 56. <https://doi.org/10.3390/ph11020056>
- Siper, P. M., Kolevzon, A., Wang, A. T., Buxbaum, J. D., & Tavassoli, T. (2017). A clinician-administered observation and corresponding caregiver interview capturing DSM-5 sensory reactivity symptoms in children with ASD. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 10(6), 1133–1140. <https://doi.org/10.1002/aur.1750>
- Skär, L. (2010). Children's conceptions of the word 'disabled': A phenomenographic study. *Disability & Society*. <https://doi.org/10.1080/09687590903534379>
- Skinner, E. A., & Zimmer-Gembeck, M. J. (2007). The Development of Coping. *Annual Review of Psychology*, 58(Volume 58, 2007), 119–144. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085705>
- Smith, T. (2001). Discrete Trial Training in the Treatment of Autism. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 16(2), 86–92. <https://doi.org/10.1177/108835760101600204>
- Smoller, J. W., Andreassen, O. A., Edenberg, H. J., Faraone, S. V., Glatt, S. J., & Kendler, K. S. (2019). Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Molecular Psychiatry*, 24(3), 409–420. <https://doi.org/10.1038/s41380-017-0010-4>
- Solmi, M., Song, M., Yon, D. K., Lee, S. W., Fombonne, E., Kim, M. S., Park, S., Lee, M. H., Hwang, J., Keller, R., Koyanagi, A., Jacob, L., Dragioti, E., Smith, L., Correll, C. U., Fusar-Poli, P., Croatto, G., Carvalho, A. F., Oh, J. W., ... Cortese, S. (2022). Incidence, prevalence, and global burden of autism spectrum disorder from 1990 to 2019 across 204 countries. *Molecular Psychiatry*, 27(10), 4172–4180. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01630-7>
- Solomon, J., & George, C. (Eds.). (2011). *Disorganized attachment and caregiving* (pp. xix, 427). The Guilford Press.
- Song, D.-Y., Kim, S. Y., Bong, G., Kim, J. M., & Yoo, H. J. (2019). The Use of Artificial Intelligence in Screening and Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Journal of the Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30(4), 145–152. <https://doi.org/10.5765/jkacap.190027>
- Sonuga-Barke, E., Bitsakou, P., & Thompson, M. (2010). Beyond the dual pathway model: Evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(4), 345–355. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2009.12.018>
- Sonuga-Barke, E. J. S. (2002). Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioural Brain Research*, 130(1–2), 29–36. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00432-6](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00432-6)
- Sonuga-Barke, E. J. S., & Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31(7), 977–986. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.02.005>
- Soorya, L., Leon, J., Trelles, M. P., & Thurm, A. (2018). Framework for assessing individuals with rare genetic disorders associated with profound intellectual and multiple disabilities

(PIMD): The example of Phelan McDermid Syndrome. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(7), 1226–1255. <https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1413211>

Sprengers, J. J., van Andel, D. M., Zuithoff, N. P. A., Keijzer-Veen, M. G., Schulp, A. J. A., Scheepers, F. E., Lilien, M. R., Oranje, B., & Bruining, H. (2021). Bumetanide for Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder (BAMBI): A Single Center, Double-Blinded, Participant-Randomized, Placebo-Controlled, Phase-2 Superiority Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 60(7), 865–876. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.07.888>

Spunt, R. P., Satpute, A. B., & Lieberman, M. D. (2011). Identifying the What, Why, and How of an Observed Action: An fMRI Study of Mentalizing and Mechanizing during Action Observation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(1), 63–74. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21446>

Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(34), 12569–12574. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105>

Srinivasan, S. M., Cavagnino, D. T., & Bhat, A. N. (2018). Effects of Equine Therapy on Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 5(2), 156–175. <https://doi.org/10.1007/s40489-018-0130-z>

Stern, M. (2011). Insulin Signaling and Autism. *Frontiers in Endocrinology*, 2, 14592. <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00054>

Stevenson, J., Buitelaar, J., Cortese, S., Ferrin, M., Konofal, E., Lecendreux, M., Simonoff, E., Wong, I. C. K., & Sonuga-Barke, E. (2014). Research review: The role of diet in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder--an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 55(5), 416–427. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12215>

Strauß, M., Ulke, C., Paucke, M., Huang, J., Mauche, N., Sander, C., Stark, T., & Hegerl, U. (2018). Brain arousal regulation in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Psychiatry Research*, 261, 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.043>

Striepens, N., Kendrick, K. M., Maier, W., & Hurlemann, R. (2011). Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(4), 426–450. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.07.001>

Sugai, G., Horner, R. H., Dunlap, G., Hieneman, M., Lewis, T. J., Nelson, C. M., Scott, T., Liaupsin, C., Sailor, W., Turnbull, A. P., TurnbullIII, H. R., Wickham, D., Wilcox, B., & Ruef, M. (2000). Applying Positive Behavior Support and Functional Behavioral Assessment in Schools. *Journal of Positive Behavior Interventions*, 2(3), 131–143. <https://doi.org/10.1177/109830070000200302>

Sung, V., Hiscock, H., Sciberras, E., & Efron, D. (2008). Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Prevalence and the effect on the child and family. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 162(4), 336–342. <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.4.336>

Sztainberg, Y., & Zoghbi, H. Y. (2016). Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience*, 19(11), 1408–1417. <https://doi.org/10.1038/nn.4420>

Tachibana, Y., Miyazaki, C., Ota, E., Mori, R., Hwang, Y., Kobayashi, E., Terasaka, A., Tang, J., & Kamio, Y. (2017). A systematic review and meta-analysis of comprehensive

interventions for pre-school children with autism spectrum disorder (ASD). *PLOS ONE*, 12(12), e0186502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186502>

Tager-Flusberg, H., & Kasari, C. (2013). Minimally verbal school-aged children with autism spectrum disorder: The neglected end of the spectrum. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 6(6), 468–478. <https://doi.org/10.1002/aur.1329>

Takayanagi, M., Kawasaki, Y., Shinomiya, M., Hiroshi, H., Okada, S., Ino, T., Sakai, K., Murakami, K., Ishida, R., Mizuno, K., & Niwa, S.-I. (2022). Review of Cognitive Characteristics of Autism Spectrum Disorder Using Performance on Six Subtests on Four Versions of the Wechsler Intelligence Scale for Children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(1), 240–253. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-04932-x>

Tamm, L., Day, H., & Duncan, A. (2022). Comparison of Adaptive Functioning Measures in Adolescents with Autism Spectrum Disorder without Intellectual Disability. *Journal of autism and developmental disorders*, 52(3), 1247–1256. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05013-9>

Tan, D. W., Gilani, S. Z., Maybery, M. T., Mian, A., Hunt, A., Walters, M., & Whitehouse, A. J. O. (2017). Hypermasculinised facial morphology in boys and girls with Autism Spectrum Disorder and its association with symptomatology. *Scientific Reports*, 7(1), 9348. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09939-y>

Tang, C. S.-K., Yu, I. C.-Y., Ng, K., & Kwok, H. S.-H. (2025). An ecological approach to caregiver burnout: Interplay of self-stigma, family resilience, and caregiver needs among mothers of children with special needs. *Frontiers in Psychology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2025.1518136>

Tang, J., Yu, Y., & Yang, W. (2017). Long noncoding RNA and its contribution to autism spectrum disorders. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 23(8), 645–656. <https://doi.org/10.1111/cns.12710>

Tartaglione, A. M., Villani, A., Ajmone-Cat, M. A., Minghetti, L., Ricceri, L., Pazienza, V., De Simone, R., & Calamandrei, G. (2022). Maternal immune activation induces autism-like changes in behavior, neuroinflammatory profile and gut microbiota in mouse offspring of both sexes. *Translational Psychiatry*, 12(1), 384. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02149-9>

Thapar, A. (2018). Discoveries on the Genetics of ADHD in the 21st Century: New Findings and Their Implications. *The American Journal of Psychiatry*, 175(10), 943–950. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18040383>

The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. (1995). *Social Science & Medicine*, 41(10), 1403–1409. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-K](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-K)

The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. (1995). *Social Science & Medicine* (1982), 41(10), 1403–1409. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k)

Theule, J., Wiener, J., Tannock, R., & Jenkins, J. M. (2013). Parenting Stress in Families of Children With ADHD: A Meta-Analysis. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*, 21(1), 3–17. <https://doi.org/10.1177/1063426610387433>

Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 135(4), e994–1001. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>

Tomeny, T. S., Ellis, B. M., Rankin, J. A., & Barry, T. D. (2017). Sibling relationship quality and psychosocial outcomes among adult siblings of individuals with autism spectrum

disorder and individuals with intellectual disability without autism. *Research in Developmental Disabilities*, 62, 104–114. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2017.01.008>

Topal, Z., Bahşi, I., Karadag, M., Sarp, A. S., Akkaya, C., & Gokcen, C. (2022). Anthropometric Analysis of the Orbital Region in Children With Autism Spectrum Disorder and Healthy Controls. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 33(1), 322–324. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000007834>

Torske, T., Nærland, T., Øie, M. G., Stenberg, N., & Andreassen, O. A. (2017). Metacognitive Aspects of Executive Function Are Highly Associated with Social Functioning on Parent-Rated Measures in Children with Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11, 258. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00258>

Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467–473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>

Tripi, G., Roux, S., Matranga, D., Maniscalco, L., Glorioso, P., Bonnet-Brilhault, F., & Roccella, M. (2019). Cranio-Facial Characteristics in Children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 641. <https://doi.org/10.3390/jcm8050641>

Tsirgiotis, J. M., Young, R. L., & Weber, N. (2024). A comparison of the presentations of males and females with autism spectrum disorder and those narrowly below the diagnostic threshold. *Autism*, 28(4), 1029–1044. <https://doi.org/10.1177/13623613231190682>

Uddin, L. Q., Supekar, K., & Menon, V. (2013). Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00458>

Ure, A., Cox, G. R., Haslam, R., & Williams, K. (2023). *Acetylcholinesterase inhibitors for autistic spectrum disorders—Ure, A - 2023 | Cochrane Library*. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013851.pub2/full>

Velligan, D. I., & Bow-Thomas, C. C. (1999). Executive function in schizophrenia. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 4(1), 24–33. <https://doi.org/10.1053/SCNP00400024>

Vieira, C. B. M., & Fernandes, F. D. M. (2013). Qualidade de vida em irmãos de crianças incluídas no espectro do autismo. *CoDAS*, 25, 120–127.

Villegas-Lirola, F. (2023). Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Children in Andalusia (Spain). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 53(11), 4438–4456. <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05728-3>

Virués-Ortega, J. (2010). Applied behavior analytic intervention for autism in early childhood: Meta-analysis, meta-regression and dose–response meta-analysis of multiple outcomes. *Clinical Psychology Review*, 30(4), 387–399. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.01.008>

Vismara, L. A., & Rogers, S. J. (2008). The Early Start Denver Model: A Case Study of an Innovative Practice. *Journal of Early Intervention*, 31(1), 91–108. <https://doi.org/10.1177/1053815108325578>

Viswanathan, P., Kishore, M. T., & Seshadri, S. P. (2021). Lived Experiences of Siblings of Individuals with Autism Spectrum Disorder in India: An Interpretative Phenomenological Analysis. *Indian Journal of Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1177/02537176211029111>

- Volkmar, F. R., & Nelson, D. S. (1990). Seizure disorders in autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29(1), 127–129. <https://doi.org/10.1097/00004583-199001000-00020>
- Volkmar, F. R., Reichow, B., & McPartland, J. (2012). Classification of autism and related conditions: Progress, challenges, and opportunities. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14(3), 229–237. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.3/fvolkmar>
- Volkmar, F. R., State, M., & Klin, A. (2009). Autism and autism spectrum disorders: Diagnostic issues for the coming decade. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 50(1–2), 108–115. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.02010.x>
- Von Hofsten, C., & Rosander, K. (2012). Perception-action in children with ASD. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00115>
- Wallander, J. L., & Koot, H. M. (2016). Quality of life in children: A critical examination of concepts, approaches, issues, and future directions. *Clinical Psychology Review*, 45, 131–143. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.11.007>
- Walton, E., Pingault, J.-B., Cecil, C. a. M., Gaunt, T. R., Relton, C. L., Mill, J., & Barker, E. D. (2017). Epigenetic profiling of ADHD symptoms trajectories: A prospective, methylome-wide study. *Molecular Psychiatry*, 22(2), 250–256. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.85>
- Wang, C., & Youle, R. J. (2009). The Role of Mitochondria in Apoptosis*. *Annual Review of Genetics*, 43(Volume 43, 2009), 95–118. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-102108-134850>
- Wang, L., Wang, B., Wu, C., Wang, J., & Sun, M. (2023). Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 1819. <https://doi.org/10.3390/ijms24031819>
- Wang, M., Zhang, X., Zhong, L., Zeng, L., Li, L., & Yao, P. (2025). Understanding autism: Causes, diagnosis, and advancing therapies. *Brain Research Bulletin*, 227, 111411. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2025.111411>
- Ward, B., Smith Tanner, B., Mandleco, B., Dyches, T. T., & Freeborn, D. (2016). Sibling Experiences: Living with Young Persons with Autism Spectrum Disorders. *Pediatric Nursing*, 42(2), 69.
- Watkins, L., O'Reilly, M., Kuhn, M., Gevarter, C., Lancioni, G. E., Sigafoos, J., & Lang, R. (2015). A Review of Peer-Mediated Social Interaction Interventions for Students with Autism in Inclusive Settings. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(4), 1070–1083. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2264-x>
- Wei, H., Alberts, I., & Li, X. (2014). The apoptotic perspective of autism. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 36(1), 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.04.004>
- Weitlauf, A. S., Gotham, K. O., Vehorn, A. C., & Warren, Z. E. (2014). Brief report: DSM-5 «levels of support:» a comment on discrepant conceptualizations of severity in ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(2), 471–476. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1882-z>
- Wen, Y., Alshikho, M. J., & Herbert, M. R. (2016). Pathway Network Analyses for Autism Reveal Multisystem Involvement, Major Overlaps with Other Diseases and Convergence upon MAPK and Calcium Signaling. *PLOS ONE*, 11(4), e0153329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153329>
- Whitehouse, A. J. O., Granich, J., Alvares, G., Busacca, M., Cooper, M. N., Dass, A., Duong, T., Harper, R., Marshall, W., Richdale, A., Rodwell, T., Trembath, D., Vellanki, P., Moore, D. W., & Anderson, A. (2017). A randomised controlled trial of an iPad-based application to

complement early behavioural intervention in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(9), 1042–1052. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12752>

Wigal, S. B., Emmerson, N., Gehricke, J.-G., & Galassetti, P. (2013). Exercise: Applications to childhood ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 17(4), 279–290. <https://doi.org/10.1177/1087054712454192>

Wiggins, J. L., Peltier, S. J., Ashinoff, S., Weng, S.-J., Carrasco, M., Welsh, R. C., Lord, C., & Monk, C. S. (2011). Using a self-organizing map algorithm to detect age-related changes in functional connectivity during rest in autism spectrum disorders. *Brain Research*, 1380, 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.102>

Williams, D. L., Goldstein, G., & Minshew, N. J. (2006). Neuropsychologic Functioning in Children with Autism: Further Evidence for Disordered Complex Information-Processing. *Child Neuropsychology*, 12(4–5), 279–298. <https://doi.org/10.1080/09297040600681190>

Wilson, R. B., McCracken, J. T., Rinehart, N. J., & Jeste, S. S. (2018). What’s missing in autism spectrum disorder motor assessments? *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 10(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s11689-018-9257-6>

Wright, N., Moldavsky, M., Schneider, J., Chakrabarti, I., Coates, J., Daley, D., Kochhar, P., Mills, J., Sorour, W., & Sayal, K. (2015). Practitioner Review: Pathways to care for ADHD - a systematic review of barriers and facilitators. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 56(6), 598–617. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12398>

Wymbs, B. T., Pelham Jr., W. E., Molina, B. S. G., Gnagy, E. M., Wilson, T. K., & Greenhouse, J. B. (2008). Rate and predictors of divorce among parents of youths with ADHD. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76(5), 735–744. <https://doi.org/10.1037/a0012719>

Xiang, Y.-T., Luk, E. S. L., & Lai, K. Y. C. (2009). Quality of life in parents of children with attention-deficit-hyperactivity disorder in Hong Kong. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 43(8), 731–738. <https://doi.org/10.1080/00048670903001968>

Yeung, K. S., Tso, W. W. Y., Ip, J. J. K., Mak, C. C. Y., Leung, G. K. C., Tsang, M. H. Y., Ying, D., Pei, S. L. C., Lee, S. L., Yang, W., & Chung, B. H.-Y. (2017). Identification of mutations in the PI3K-AKT-mTOR signalling pathway in patients with macrocephaly and developmental delay and/or autism. *Molecular Autism*, 8(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0182-4>

Zagona, A. L., & Mastergeorge, A. M. (2018). An Empirical Review of Peer-Mediated Interventions: Implications for Young Children With Autism Spectrum Disorders. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 33(3), 131–141. <https://doi.org/10.1177/1088357616671295>

Zahorodny, W., Shenouda, J., Sidwell, K., Verile, M. G., Alvarez, C. C., Fusco, A., Mars, A., Waale, M., Gleeson, T., Burack, G., & Zumoff, P. (2025). Prevalence and Characteristics of Adolescents with Autism Spectrum Disorder in the New York-New Jersey Metropolitan Area. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 55(6), 2043–2049. <https://doi.org/10.1007/s10803-023-06058-8>

Zaki, J., Davis, J. I., & Ochsner, K. N. (2012). Overlapping activity in anterior insula during interoception and emotional experience. *NeuroImage*, 62(1), 493–499. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.012>

Zeidan, J., Fombonne, E., Scoriah, 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(5), 778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>

- Zeng, S., Hu, X., Zhao, H., & Stone-MacDonald, A. K. (2020). Examining the relationships of parental stress, family support and family quality of life: A structural equation modeling approach. *Research in developmental disabilities*, 96, 103523.
- Zhang, S.-F., Gao, J., & Liu, C.-M. (2019). The Role of Non-Coding RNAs in Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Genetics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01033>
- Zhao, X., Page, T. F., Altszuler, A. R., Pelham, W. E., Kipp, H., Gnagy, E. M., Cox, S., Schatz, N. K., Merrill, B. M., Macphie, F. L., & Pelham, W. E. (2019). Family Burden of Raising a Child with ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 47(8), 1327–1338. <https://doi.org/10.1007/s10802-019-00518-5>
- Zhou, J., Park, C. Y., Theesfeld, C. L., Wong, A. K., Yuan, Y., Scheckel, C., Fak, J. J., Funk, J., Yao, K., Tajima, Y., Packer, A., Darnell, R. B., & Troyanskaya, O. G. (2019). Whole-genome deep-learning analysis identifies contribution of noncoding mutations to autism risk. *Nature Genetics*, 51(6), 973–980. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0420-0>
- Zhou, X., Reynolds, C., Zhu, J., & Kamphaus, R. W. (2020). Differentiating autism from ADHD in children and adolescents using BASC-3. *Journal of Pediatric Neuropsychology*, 6(2), 61–65. <https://doi.org/10.1007/s40817-020-00082-7>
- Zilocchi, M., Broderick, K., Phanse, S., Aly, K. A., & Babu, M. (2020). Mitochondria under the spotlight: On the implications of mitochondrial dysfunction and its connectivity to neuropsychiatric disorders. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18, 2535–2546. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.09.008>
- Zoghbi, H. Y., & Bear, M. F. (2012). Synaptic Dysfunction in Neurodevelopmental Disorders Associated with Autism and Intellectual Disabilities. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(3), a009886. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009886>
- Zwaigenbaum, L., Bauman, M. L., Choueiri, R., Kasari, C., Carter, A., Granpeesheh, D., Mailloux, Z., Smith Roley, S., Wagner, S., Fein, D., Pierce, K., Buie, T., Davis, P. A., Newschaffer, C., Robins, D., Wetherby, A., Stone, W. L., Yirmiya, N., Estes, A., ... Natowicz, M. R. (2015). Early Intervention for Children With Autism Spectrum Disorder Under 3 Years of Age: Recommendations for Practice and Research. *Pediatrics*, 136(Supplement_1), S60–S81. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3667E>
- Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Lord, C., Rogers, S., Carter, A., Carver, L., Chawarska, K., Constantino, J., Dawson, G., Dobkins, K., Fein, D., Iverson, J., Klin, A., Landa, R., Messinger, D., Ozonoff, S., Sigman, M., Stone, W., Tager-Flusberg, H., & Yirmiya, N. (2009). Clinical Assessment and Management of Toddlers With Suspected Autism Spectrum Disorder: Insights From Studies of High-Risk Infants. *Pediatrics*, 123(5), 1383–1391. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1606>
- Zwick, G. P. (2017). Neuropsychological assessment in autism spectrum disorder and related conditions. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(4), 373–379. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.4/gzwick>