

# **Piattaforme/reti di ricerca integrata in progress**

**Research Domain Criteria (RDoC)** National Institute of Health (NIH)

**Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP)**

# Research Diagnostic Criteria for Infants and Preschool Children: The Process and Empirical Support

TASK FORCE ON RESEARCH DIAGNOSTIC CRITERIA: INFANCY AND PRESCHOOL

## ABSTRACT

Systematic research on psychiatric disorders in infants and preschool children (0–5 years old) has lagged considerably behind that for older children, adolescents, and adults. The first step in facilitating such research is developing clearly specified diagnostic criteria that can be reliably applied within standardized assessments across multiple samples. In 2000–2002, a task force of independent investigators developed the Research Diagnostic Criteria-Preschool Age (RDC-PA) for the first time in this age group, with the goal of promoting systematic research on psychiatric disorders. This paper reviews the history of research on psychopathology in early childhood, summarizes the studies on validity, and describes the process behind this effort. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2003;42(12):1504–1512. **Key Words:** infant, preschool, diagnosis, disorder, validity.

Celebrating 75 Years! Learn More >>

MENTAL HEALTH INFORMATION GET INVOLVED RESEARCH FUNDING NEWS & EVENTS ABOUT US

Research Funded by NIMH Research Conducted at NIMH (Intramural Research Program) Priority Research Areas Research Resources

RDoC  
Research Domain Criteria Initiative



Home > Research > Research Funded by NIMH > Research Domain Criteria (RDoC)

Research Domain Criteria (RDoC)

Follow RDoC on X



RDoC Unit and Workgroup Members

Connect with RDoC

**NON SOSTITUISCE I SISTEMI DI CLASSIFICAZIONE DIAGNOSTICA**

**SI INTEGRA CON QUESTI IN AMBITO DI RICERCA**

**OBIETTIVO**

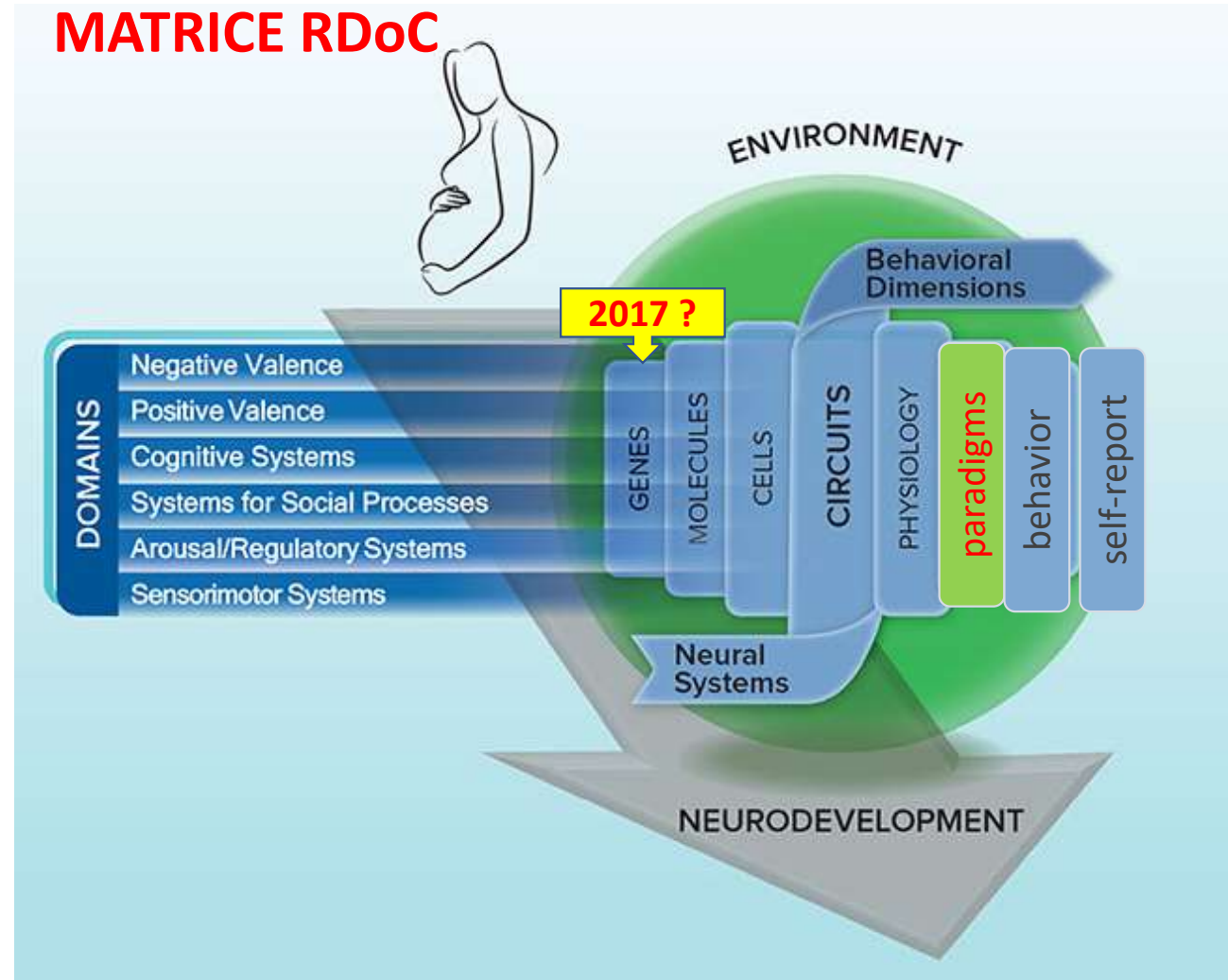
**COMPRENDERE LA NATURA/GENESI IN TERMINI DI VARIABILE GRADO DI DISFUNZIONE DEI SISTEMI PSICO-BIOLOGICI FONDAMENTALI**

# NIMH Research Domain Criteria RDoC (2009→)

Nelle versioni precedenti erano inseriti anche i geni

6 DOMINI FUNZIONALI

8 ELEMENTI DI ANALISI



# NIMH Research Domain Criteria RDoC (2009→)

<https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc>

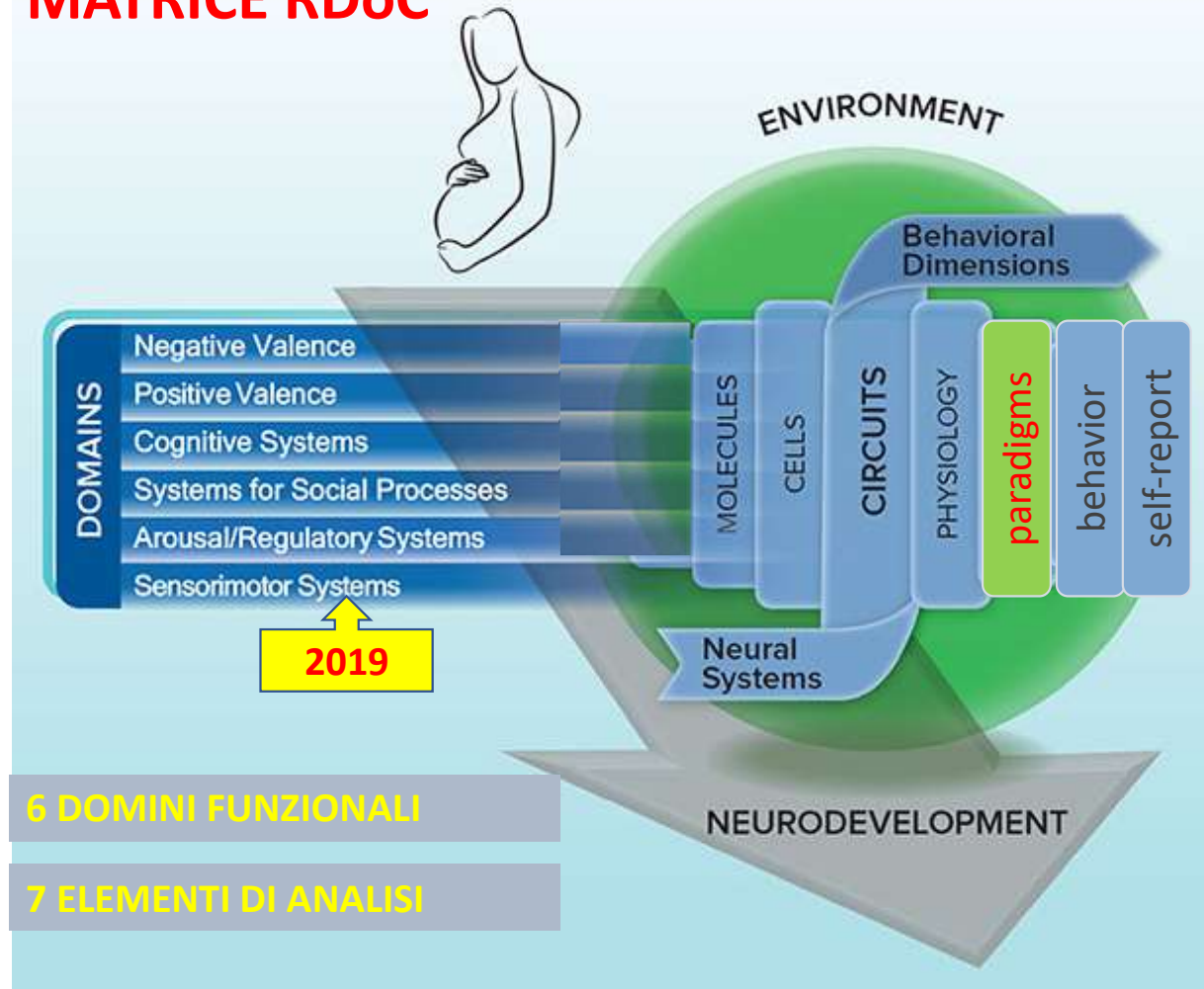
Rete (cornice) di ricerca in psicopatologia che integra dati provenienti da diverse linee di studio

Analizza le correlazioni tra specifici domini del funzionamento psico-comportamentale e i risultati della ricerca in ambito genetico, biologico, connettoma, fisiologia, paradigmi di studio e dati/misure in ambito psico-comportamentale

Obiettivo: comprendere le dimensioni di base del funzionamento (la caratterizzazione fisiopatologica) sottostante le dimensioni del comportamento umano (dal normale al patologico) per migliorare

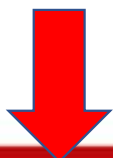
- Diagnosi
- Prevenzione
- Prognosi
- Intervento
- Trattamento globale

## MATRICE RDoC





# Domini RDoC 2013



## RDoC Snapshot: Version 1 (saved 3/7/2016)

This is a snapshot of the RDoC matrix, and as such the links contained within may not work as future changes to the matrix may include removing or changing various elements of the matrix. This snapshot is intended simply to show what had been listed in the matrix at a previous time, and does not to contain any new information. To get to the current version of the matrix, [click here](#).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Domain: Negative Valence Systems                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Construct: Acute threat ("fear")</li> </ul> </li> </ul>							
----- Units of Analysis -----							
Genes	Molecules	Cells	Circuits	Physiology	Behavior	Self-Reports	Paradigms
BDNF, 5HT/5HTRs, CRF, FKBS, GABAARs, Glutamate system, NMDARs, Opioid system, COMT, Cannabinoid system, Dopamine, DAT, Cam kinase, MAP kinase, PI-3 kinase, PKA, PKC, Acetylcholine, Norepinephrine, Strathmin, Pkap, TRBCS	NMDAR, Glutamate, Dopamine, Serotonin, BDNF, GABA, Cortisol/ Corticosterone, Endogenous cannabinoids, orexin, NPY, CRF family, FGF2, Oxytocin, Vasopressin, CCK, Neuropeptide S, Neurosteroids	Neurons, Glia, Pyramidal cells, GABAergic cells	Central Nucleus, BasAmyg, LatAmyg, vPAG, dPAG, v-hippocampus (post), d-hippocampus (ant), latPFC/insula, vmPFC (ll), dmPFC (pl), DFC, Hypothalamus, dorsal ACC, rostral/vent ACC, ICMs, Medial Amyg, PAG, RPVM, Pons, autonomic nervous system, insular cortex, LC	Fear Potentiated Startle, Context Startle, Skin Conductance, Heart Rate, EMG, BP, Eye Tracking, Response accuracy, facial EMG, Respiration, pupillometry	Freezing, Response time, Avoidance, Response inhibition, Open field, Social approach, Analgesia, approach (early development), Risk assessment, Facial expressions	Fear survey schedule, BAI, STAI, SUDS, Fear Questionnaire, Trait Fear Inventory, Eilam Ethogram, Structured Assessment scales, Albany Panic & Phobia	Fear conditioning, viewing aversive pictures or films, emotional imagery

## RDoC Snapshot: Version 2 (saved 10/20/2016)

This is a snapshot of the RDoC matrix, and as such the links contained within may not work as future changes to the matrix may include removing or changing various elements of the matrix. This snapshot is intended simply to show what had been listed in the matrix at a previous time, and does not contain any new information.

Domain: Negative Valence Systems  
Construct: Acute Threat ("Fear")

### Genes

5HT/5HTRs Acetylcholine BDNF Cam kinase Cannabinoid system COMT CRF DAT Dopamine FKBP5 GABAARs  
Glutamate system MAP kinase NMDARs Norepinephrine Opioid system PI-3 kinase PKA Pkap PKC Strathmin  
TRDC5

### Molecules

BDNF CCK Cortisol/Corticosterone CRF family Dopamine Endogenous cannabinoids FGF2 GABA Glutamate  
Neuropeptide S Neurosteroids NMDAR NPY Orexin Oxytocin Serotonin Vasopressin

### Cells

GABAergic cells Glia Neurons Pyramidal cells

### Circuits

autonomic nervous system BasAmyg Central Nucleus d-hippocampus (ant) dmPFC (pl) dorsal ACC dPAG Hypothalamus  
ICMs insular cortex LatAmyg latPFC/insula LC Medial Amyg OFC PAG Pons rostral/vent ACC RPVM  
v-hippocampus (post) vmPFC (ll) vPAG

### Physiology

BP Context Startle EMG Eye Tracking Facial EMG Fear Potentiated Startle Heart Rate pupillometry Respiration  
Response accuracy Skin Conductance

### Behavior

Analgesia approach (early development) Avoidance Facial expressions Freezing Open field Response inhibition  
Response time Risk assessment Social approach

### Self-Report

Albany Panic and Phobia BAI Ellam Ethogram Fear Questionnaire Fear survey schedule STAI  
Structured Diagnostic and Assessment scales SUDS Trait Fear Inventory

### Paradigms

emotional imagery Fear conditioning viewing aversive pictures or films

Construct: Potential Threat ("Anxiety")

## RDoC Snapshot: Version 3 (saved 5/18/2017)

Domain: Negative Valence Systems  
Construct: Acute Threat ("Fear")

This is a snapshot of the RDoC matrix, and as such the links contained within may not work as future changes to the matrix may include removing or changing various elements of the matrix. This snapshot is intended simply to show what had been listed in the matrix at a previous time, and does not contain any new information.

### Genes

5HT/5HTRs Acetylcholine BDNF Cam kinase Cannabinoid system COMT CRF DAT  
Dopamine FKBP5 GABAARs Glutamate system MAP kinase NMDARs Norepinephrine  
Opioid system PI-3 kinase PKA Pkap PKC Strathmin TRDC5

### Molecules

BDNF CCK Cortisol/Corticosterone CRF family Dopamine Endogenous cannabinoids  
FGF2 GABA Glutamate Neuropeptide S Neurosteroids NMDAR NPY Orexin  
Oxytocin Serotonin Vasopressin

### Cells

GABAergic cells Glia Neurons Pyramidal cells

### Circuits

autonomic nervous system BasAmyg Central Nucleus d-hippocampus (ant) dmPFC (pl)  
dorsal ACC dPAG Hypothalamus ICMs insular cortex LatAmyg latPFC/insula LC  
Medial Amyg OFC PAG Pons rostral/vent ACC RPVM v-hippocampus (post)  
vmPFC (ll) vPAG

### Physiology

BP Context Startle EMG Eye Tracking Facial EMG Fear Potentiated Startle Heart Rate  
pupillometry Respiration Response accuracy Skin Conductance

### Behavior

Analgesia approach (early development) Avoidance Facial expressions Freezing  
Open field Response inhibition Response time Risk assessment Social approach

### Self-Report

Fear survey schedule SUDS

### Paradigms

Behavioral Approach Test CO2 Challenge Test Cold Pressor Test Fear conditioning  
Stranger Tests Trier Social Stress Test

Construct: Potential Threat ("Anxiety")

## RDoC Snapshot: Version 4 (saved 5/30/18)

This is a snapshot of the RDoC matrix, and as such the links contained within may not work as future changes to the matrix may include removing or changing various elements of the matrix. This snapshot is intended simply to show what had been listed in the matrix at a previous time, and does not contain any new information.

Domain: Negative Valence Systems  
Construct: Acute Threat ("Fear")

**GENI NON SONO INCLUSI**

### Molecules

BDNF CCK Cortisol/Corticosterone CRF family Dopamine Endogenous cannabinoids  
FGF2 GABA Glutamate Neuropeptide S Neurosteroids NMDAR NPY Orexin  
Oxytocin Serotonin Vasopressin

### Cells

GABAergic cells Glia Neurons Pyramidal cells

### Circuits

autonomic nervous system BasAmyg Central Nucleus d-hippocampus (ant) dmPFC (pl)  
dorsal ACC dPAG Hypothalamus ICMs insular cortex LatAmyg latPFC/insula LC  
Medial Amyg OFC PAG Pons rostral/vent ACC RPVM v-hippocampus (post)  
vmPFC (ll) vPAG

### Physiology

BP Context Startle EMG Eye Tracking Facial EMG Fear Potentiated Startle Heart Rate  
pupillometry Respiration Response accuracy Skin Conductance

### Behavior

Analgesia approach (early development) Avoidance Facial expressions Freezing  
Open field Response inhibition Response time Risk assessment Social approach

### Self-Report

Fear survey schedule SUDS

### Paradigms

Behavioral Approach Test CO2 Challenge Test Cold Pressor Test Fear conditioning  
Stranger Tests Trier Social Stress Test



## Update on Genes in the RDoC Matrix

As of May 2017, we removed references to specific genes from the “Genes” column in the RDoC matrix. We recognize the clear relevance of investigating genomic aspects of RDoC constructs and domains. However, the current state of the field emphasizes the need for robust evidence of association, generally resulting from adequately powered genome wide association studies, as opposed to candidate gene approaches. As we actively re-evaluate the specifics of information to be included in this column, the RDoC matrix will be updated accordingly.

If you are a researcher who is interested in incorporating genetic analyses in your RDoC study, please contact your NIMH Program Officer for further information.

**Nella versione che includeva i geni si elencavano per ogni dominio più geni ritenuti coinvolti di una condizione patologica (patogenesi poligenica) in base a studi di ampia associazione di geni coinvolti (GENOME WIDE ASSOCIATION)**

**In una ultima versione si è ritenuto fosse più aderente alla filosofia di selezione di elementi ben definiti, la scelta di optare per un approccio orientato alla inclusione di geni candidati più specifici**

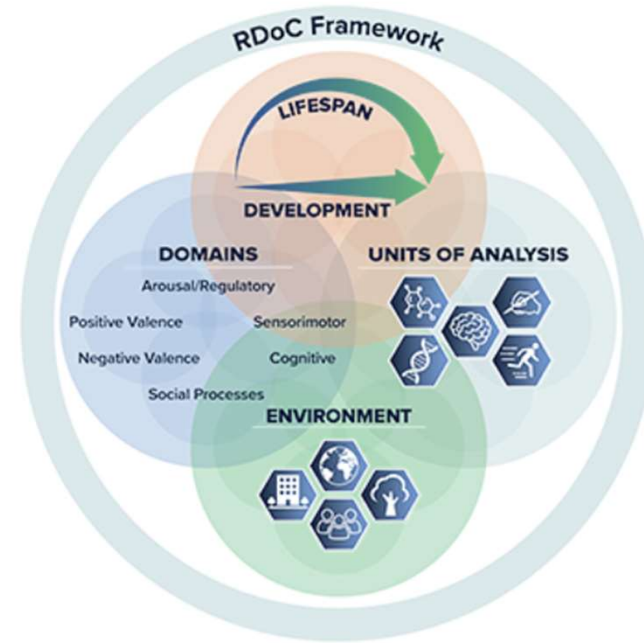
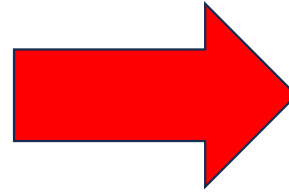
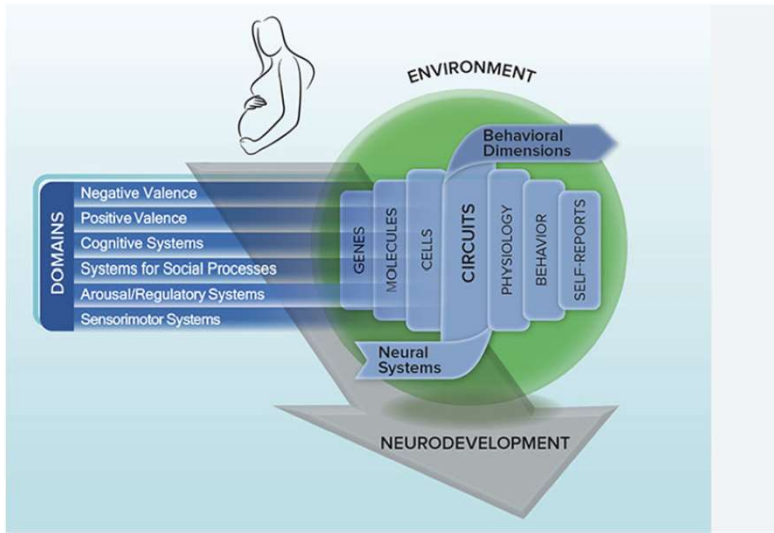
**cioè un GENE CANDIDATO responsabile di una specifica condizione patologica**

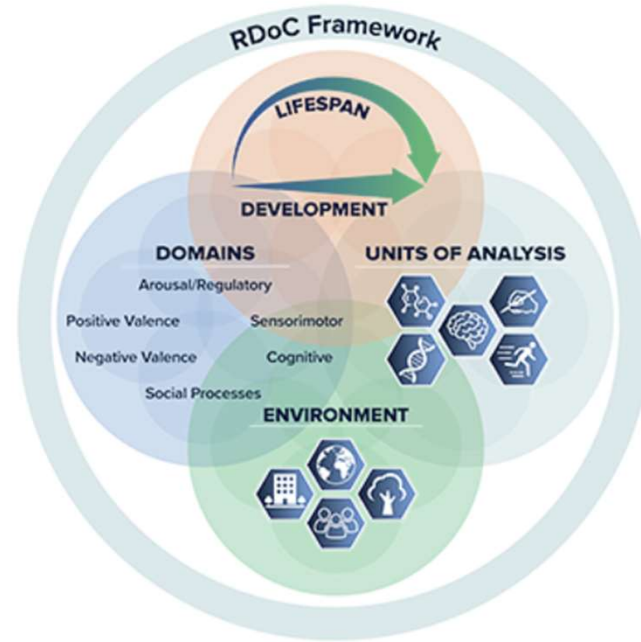
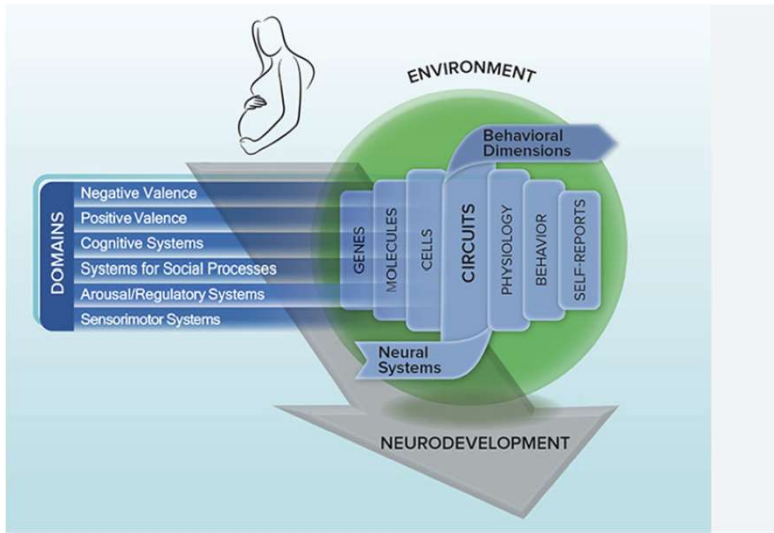
**Ciò non è applicabile ad una lettura dimensionale del problema come nel caso delle dimensioni analizzate nel RDoC**

**E' tuttavia presente nel documento una nota che suggerisce la proposta di eventuale inserimento di geni**

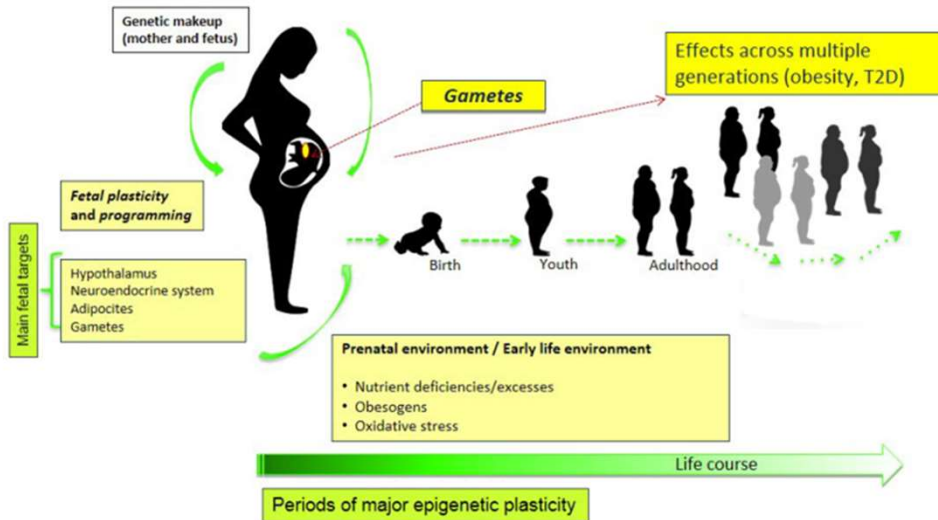
**Un altro campo di ricerca attualmente in corso è quello riguardante il fattore di rischio poligenico, o polygenic risk score (PRS), ovvero un parametro che rappresenta la stima della possibilità di un soggetto di sviluppare una particolare condizione clinica sulla base dell'analisi del suo genoma, valutando la presenza o l'assenza di varianti genomiche.**

**Le attuali terapie geniche sono basate sulla modifica nel paziente del corredo genetico con inserimento di geni funzionanti tramite vettori virali, tecniche di exon skipping o uso del mRNA**





Environmentally driven epigenetic effects



# Developmental Origins of Health and Disease

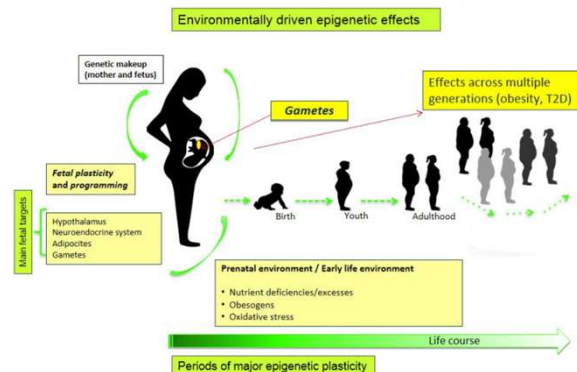
DOHaD

## Teoria delle origini embrio-fetali delle malattie complesse Developmental Origins of Health and Disease

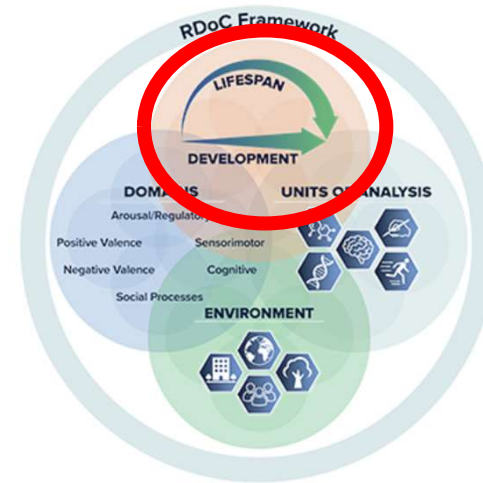
- Deriva da studi fondamentali, che hanno fatto luce sui principali fattori ambientali e sui meccanismi molecolari che possono determinare tanto lo sviluppo fisiologico, quanto le possibili alterazioni di questo, aprendo la strada alle malattie **metaboliche, psico-neuro-immuno-endocrine e tumorali**.
- In questo contesto infatti le attuali “epidemie” di obesità e “diabesità” e il **continuo incremento di disturbi del neurosviluppo** e delle altre patologie summenzionate possono essere interpretate come la conseguenza sia di

**1) Alterazioni del fetal programming** input (segnali/informazioni) provenienti dall’ambiente, sono in grado di interferire negativamente sui processi di programmazione epigenetica messi in campo dal feto e dal bambino per adattarsi all’ambiente stesso,

**2) Mismatch (programmatico)** dovuto a cambiamenti troppo rapidi o radicali dell’ambiente postnatale rispetto a quello previsto dall’embrione/feto.



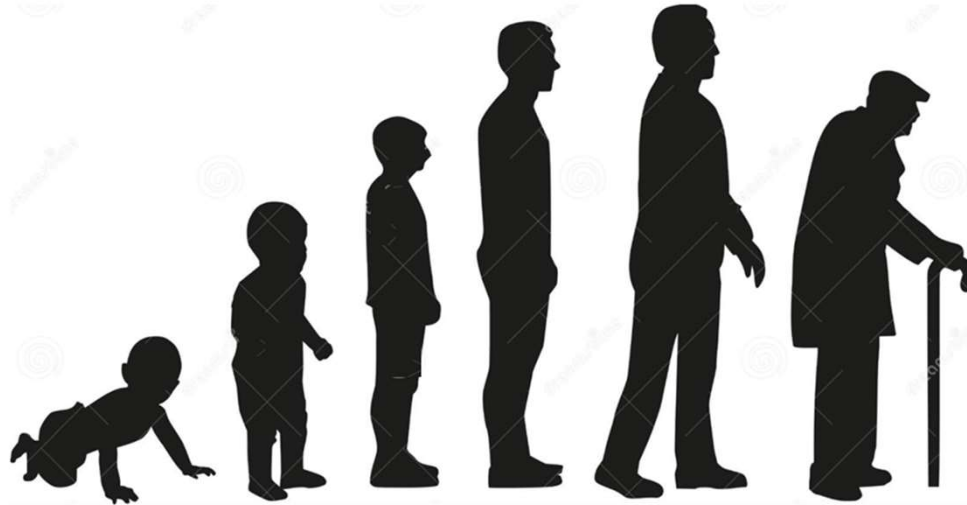
# SVILUPPO



- **Comprendere le traiettorie di sviluppo nelle varie fasi della vita** rappresenta una considerazione critica implicita nel quadro RDoC e potrebbe essere considerata come una **terza dimensione nella matrice**.
- I tipi di costrutti tipicamente presenti nella letteratura sullo sviluppo neurologico umano sono (non a caso) simili a diversi domini RDoC, e molte aree della letteratura sulla psicopatologia infantile (ad esempio, *sensibilità alla ricompensa, disregolazione cognitiva ed emotiva, inibizione comportamentale*) **fungono da strumenti più compatibili e modello per un approccio dimensionale rispetto alle categorie altamente specificate della psicopatologia dell'adulto.**



- Nell'ottica di un intervento di **prevenzione precoce** è essenziale la comprensione più completa possibile delle traiettorie che portano ai disturbi, in particolare nel contesto di misure quantificate (indagini) che consentano di identificare la disfunzione **nella sua fase presintomatica**
- **In ambito di scienze mediche elementi fondamentali per uno stato di salute sono 1) identificazione di suscettibilità a sviluppare una condizione patologica in una prospettiva di prevenzione 2) intervento precoce**



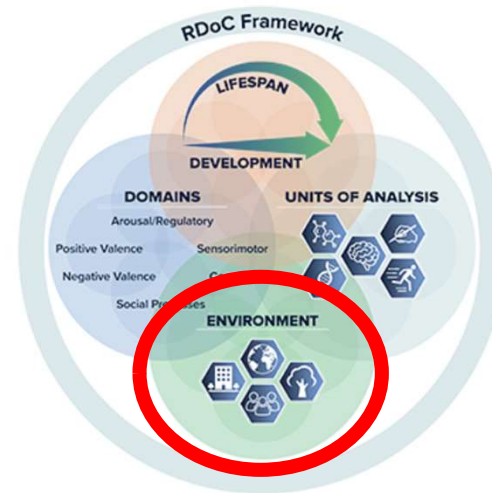
- Nella matrice non viene fornita una guida formale allo sviluppo nei suoi diversi ambiti/versanti
- Alcune tappe fondamentali dello **sviluppo (neurologico, psicologico etc)** possono essere relativamente limitate nel tempo (es. l'inizio della deambulazione autonoma nel bambino), altre sono un po' più ampie nel tempo come (es. lo sviluppo della pubertà) e fattori come i cambiamenti nel corso della vita adulta di fatto durano decenni.

## Condizioni attinenti lo sviluppo nel corso della vita che potrebbero essere affrontate nel quadro RDoC

- Migliorare la conoscenza del costrutto di controllo cognitivo (*effortful control di Rothbart*, cioè la capacità di inibire una risposta dominante per metterne in atto una sottodominante sulla base delle richieste del contesto), nell'ADHD, nel disturbo della condotta e in altri disturbi esternalizzanti dell'infanzia
- Specificare i meccanismi riguardanti i cambiamenti evolutivi nei sistemi di paura e angoscia durante la pubertà (compresi gli effetti dell'ambiente sociale), che potrebbero spiegare il picco di insorgenza dei sintomi internalizzanti nell'adolescenza e la loro correlazione con la pubertà

- **Analizzare le caratteristiche della maturazione cerebrale (vedi argomenti del primo anno) per identificare geni e fattori di sviluppo (sviluppo del connettoma, potatura sinaptica) coinvolti nelle patologie neuropsichiatriche, o identificare elementi di sospetto presenti negli stadi prodromici in cui l'intervento individualizzato (nelle sue varie espressioni) mirato potrebbe attenuarne la intensità o prevenirne la evoluzione**
  
- **Valutare la misura in cui il reclutamento di aree corticali aggiuntive durante l'esecuzione di un compito o una situazione emotivamente intensa in soggetti anziani predice la resilienza contro l'insorgenza o il deterioramento del decorso dei disturbi mentali;**

# Ambiente



- È ormai ampiamente accettato che la maggior parte delle malattie mentali derivano da una **maturazione disadattiva del sistema nervoso**, compresa la sua interazione con un'ampia varietà di influenze esterne *a partire dal concepimento.*
- L'ambiente sociale e fisico comprende fonti sia di rischio che di protezione per molti disturbi che si verificano in tutti i momenti della vita, e i metodi per studiare fenomeni come **l'espressione genetica, la plasticità neurale e vari tipi di apprendimento** sono in continuo e rapido progresso
- Come per gli aspetti legati allo sviluppo, anche le influenze ambientali possono essere considerate come un altro elemento critico della matrice RDoC.



- Particolari fattori di stress ambientale, come gli abusi infantili precoci, possono aumentare il rischio di un'ampia varietà di disturbi.
- Gli effetti ambientali devono spesso essere studiati in modo bidirezionale;
- Per esempio:
  - Il comportamento di un individuo influenza il suo ambiente sociale (ad esempio, la famiglia o gli amici), che a sua volta influenza la natura del comportamento degli altri nei confronti dell'individuo.
  - Pertanto, si spera che un programma di ricerca organizzato attorno alle dimensioni rilevanti dei circuiti che sono colpiti, indipendentemente da un particolare disturbo, accelererà la conoscenza riguardo a tali influenze ambientali *lungo l'intera gamma di analisi dai geni al comportamento.*

La piattaforma RDoC è una **strategia di ricerca che viene implementata come matrice di elementi.**

**# La matrice è una struttura dinamica che attualmente si concentra su sei principali dimensioni del funzionamento umano ( **6 DIMENSIONI FUNZIONALI**: sistemi di valenza negativa, valenza positiva, sistemi cognitivi, sociale, arousal ed attivazione, sensomotori)**

**# All'interno di ogni DIMENSIONE FUNZIONALE sono contenuti diversi elementi, o **COSTRUTTI E SUBCOSTRUTTI**, che costituiscono diversi aspetti delle dimensioni specifiche( es memoria di lavoro ed attenzione come componenti della dimensione cognitiva)**

**I disturbi psicopatologici coinvolgono molteplici costrutti dimensionali (cognizione, umore, le interazioni sociali) e si esprimono con “tratti” che vengono studiati lungo uno spettro di funzionamento che va dal normale all’anormale, e considerando come ciascuno di essi sia influenzato dai contesti ambientali e dallo sviluppo individuale.**

**Le misurazioni dei costrutti possono essere effettuate utilizzando diverse 7 classi di variabili o unità di analisi, (8 nella versione che includeva i geni) che includono dati, biochimici, biologici, fisiologici, circuiti neurali, test e paradigmi, comportamento, self-report.**

**La matrice RDoC è progettata per evolversi sulla base dei nuovi risultati scientifici è quindi in progress**

**Dal momento che l'obiettivo di RDoC è fornire informazioni sui processi biologici e cognitivi di base che portano alla salute mentale e alla malattia, in generale. Le informazioni ottenute possono aiutare sviluppare strumenti di screening, sistemi diagnostici e approcci terapeutici.**

# **La ricerca promossa dalla rete RDoC**

**Prende in esame i costrutti psicologici (concetti) rilevanti per la psicopatologia, piuttosto che focalizzarsi solo sulla impostazione categoriale**

**Studia i costrutti valutando e integrando molti parametri (misure) biologiche e comportamentali**

**Analizza i costrutti in prospettiva dimensionale, lungo lo spettro di funzionamento, senza considerare i confini di definizione dei vari disturbi mentali**

**Enfatizza le traiettorie del neurosviluppo e le influenze ambientali, nello studio degli aspetti funzionali del comportamento e i corrispondenti sistemi biologici**

### Symptom-based categories

Major depressive disorder



Mild depression (dysthymia)



Bipolar depression



### Integrated data



**Genetic risk**  
polygenic risk score

**Brain activity**  
insula cortex

**Physiology**  
inflammatory markers

**Behavioral process**  
affective bias

**Life experience**  
social, cultural, and environmental factors

### Data-driven categories

Cluster 1



Cluster 2



Cluster 3



Cluster 4



Prospective replication and stratified clinical trials



# Domain: Negative Valence Systems

## Description

**Negative Valence Systems** are primarily responsible for responses to aversive situations or context, such as fear, anxiety, and loss.

## Constructs/Subconstructs

- Domain: Negative Valence Systems
  - Construct: Acute Threat ("Fear")
  - Construct: Potential Threat ("Anxiety")
  - Construct: Sustained Threat
  - Construct: Loss
  - Construct: Frustrative Nonreward

## **PAURA minaccia ad alta imminenza**

- ☐ Attivazione del sistema motivazionale difensivo a livello cerebrale per promuovere comportamenti che proteggano l'organismo dal pericolo percepito.**
- ☐ La paura implica un modello di risposte adattive a stimoli di minaccia condizionati o incondizionati (esterocettivi o interocettivi).**
- ☐ La paura può coinvolgere "rappresentazioni interne/assunti" ed elaborazioni cognitive e può essere modulata da una varietà di fattori**

## **ANSIA MINACCIA POTENZIALE NON IMMINENTE**

- **Attivazione di un sistema cerebrale in cui il danno può potenzialmente verificarsi ma è distante, ambiguo o con una probabilità bassa caratterizzato da un modello di risposte come una maggiore valutazione del rischio (vigilanza).**
- **Queste risposte alle minacce a bassa imminenza sono qualitativamente diverse dai comportamenti di minaccia ad alta imminenza che caratterizzano la paura**

## **MINACCIA SOSTENUTA**

- **Stato emotivo avversativo causato da una esposizione prolungata (da settimane a mesi) a condizioni, stati o stimoli interni /esterni che sono adattivi per il fuggire o l'evitare**
- **L'esposizione può essere effettiva o anticipata**
- **I cambiamenti affettivi, cognitivi, fisiologici e comportamentali causati da una minaccia prolungata persistono in assenza di minacce e possono essere differenziati da quei cambiamenti evocati da una minaccia acuta**

# PERDITA

- Stato di privazione di uno specifico oggetto, oppure relativo ad una situazione motivazionalmente significativa
- La perdita può essere sociale o non sociale e puoi includere la perdita permanente o prolungata di una situazione di “riparo”, di controllo comportamentale, di status, persone care o relazioni.
- La risposta alla perdita può essere episodica (dolore) o prolungata



## **Non ricompensa frustrante**

- **Reazioni suscitate in risposta al ritiro/impedimento della ricompensa ovvero la incapacità di ottenere ricompense positive a seguito degli sforzi ripetuti o prolungati**

## Domain: Negative Valence Systems

### Description

**Negative Valence Systems** are primarily responsible for responses to aversive situations or context, such as fear, anxiety, and loss.

### Constructs/Subconstructs

- Domain: Negative Valence Systems
  - Construct: Acute Threat ("Fear")
  - Construct: Potential Threat ("Anxiety")
  - Construct: Sustained Threat
  - Construct: Loss
  - Construct: Frustrative Nonreward

### Acute Threat ("Fear")

#### RDoC Classification

Domain: Negative Valence Systems

#### Description

Activation of the brain's defensive motivational system to promote behaviors that protect the organism from perceived danger. Normal fear involves a pattern of adaptive responses to conditioned or unconditioned threat stimuli (exteroceptive or interoceptive). Fear can involve internal representations and cognitive processing, and can be modulated by a variety of factors.

#### Molecules

BDNF, CCK, Cortisol/Corticosterone, CRF family, Dopamine, Endogenous cannabinoids, FGF2, GABA, Glutamate, Neuropeptide Y, Neurosteroids, NMDAR, NPY, Orexin, Oxytocin, Serotonin, Vasopressin

Oressina

#### Cells

GABAergic cells, Glu, Neurons, Pyramidal cells

#### Circuits

Autonomic nervous system, Basal Amyg, Central Nucleus,  $\beta$ -Hippocampus (post), dPFC (pr), dorsal ACC, dPAG, Hypothalamus, ICN, Insular cortex, LA Amyg, mPFC/Insula, LC, Medial Amyg, OFC, PAG, Pank, Striatum/ventr ACC, SPN, v-Hippocampus (ant), vPFC (c), vPAG

#### Physiology

BP, Cortisol/Saliv, DAG, Eye Tracking, Facial EMG, Fear/Potentiated Startle, Heart Rate, pupillometry, Respiration, Response accuracy, Skin Conductance

#### Behavior

Avoidance, approach (early development), Avoidance, Facial expressions, Freezing, Open field, Response inhibition, Response time, Risk assessment, Social approach

#### Self-Report

Fear survey schedule, SUDS

#### Paradigms

Behavioral Approach Test, CO2 Challenge Test, Cold Pressor Test, Fear conditioning, Stranger Test, Trier Social Stress Test

CO2 Challenge test

<https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/constructs/acute-threat-fear>

### Potential Threat ("Anxiety")

#### RDoC Classification

Domain: Negative Valence Systems

#### Description

Activation of a brain system in which harm may potentially occur but is distant, ambiguous, or low/uncertain in probability, characterized by a pattern of responses such as enhanced risk assessment (vigilance). These responses to low imminence threats are qualitatively different than the high imminence threat behaviors that characterize fear.

#### Molecules

Cortisol, CRF family

#### Cells

Paraventricular cells

#### Circuits

Bed nucleus of stria terminalis

#### Physiology

ACTH, Average cortisol levels, Potentiated startle

#### Self-Report

Anxiety Sensitivity Index, BIS, Fear of Negative Evaluation Scale, Intolerance of Uncertainty Scale, LEIS

#### Paradigms

NPU Threat Task

<https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/constructs/potential-threat-anxiety>

## Sustained Threat

### RDoC Classification

Domain: Negative Valence Systems

### Description

An aversive emotional state caused by prolonged (i.e., weeks to months) exposure to internal and/or external condition(s), state(s), or stimuli that are adaptive to escape or avoid. The exposure may be actual or anticipated; the changes in affect, cognition, physiology, and behavior caused by sustained threat persist in the absence of the threat, and can be differentiated from those changes evoked by acute threat.

### Molecules

ACTH CRF HPA-axis hormones

### Cells

Hippocampus Microglia prefrontal

### Circuits

Attention network Dysregulation of amygdala reactivity Dysregulation of cingulate reactivity  
Habit systems (Striatum/caudate/accumbens) Hypothalamic nuclei PVT Vigilance network

### Physiology

Dysregulated HPA-axis Crisis-related negativity

### Behavior

Anhedonia/decreased appetitive behavior Anxious/Avoidant Attentional bias to threat Avoidance  
Decreased libido Helplessness behavior Increased conflict detection Increased perseverative behavior  
Memory retrieval deficits Punishment sensitivity

### Self-Report

Childhood Trauma Questionnaire LEDS Risky Families STRAIN TED Youth Life Stress Interview

<https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/constructs/sustained-threat>

## Loss

### RDoC Classification

Domain: Negative Valence Systems

### Description

A state of deprivation of a motivationally significant con-specific, object, or situation. Loss may be social or non-social and may include permanent or sustained loss of shelter, behavioral control, status, loved ones, or relationships. The response to loss may be episodic (e.g., grief) or sustained.

### Molecules

Androgens CRH Estrogens Glucocorticoid receptors Inflammatory molecules Oxytocin  
Vasopressin

### Circuits

Amygdala Default mode network Dorsolateral Prefrontal Cortex  
Habit systems (Striatum/caudate/accumbens) Hippocampus Insula Orbitofrontal cortex  
Parietal cortex Posterior Cingulate Gyrus PVN Reward circuitry vmPFC

### Physiology

ANS HPA neuroimmune Prolonged psychophysiological reactivity

### Behavior

Amotivation Anhedonia Attentional bias to negative valenced information Crying Executive function  
Guilt Increased self-focus Loss of drive Loss-relevant recall bias Morbid Thoughts  
Psychomotor retardation Rumination Sadness Shame Withdrawal Worry

### Self-Report

LEDS STRAIN

### Paradigms

Sadness eliciting film clips

<https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/constructs/loss>

## Frustrative Nonreward

### RDoC Classification

Domain: Negative Valence Systems

### Description

Reactions elicited in response to withdrawal/prevention of reward, i.e., by the inability to obtain positive rewards following repeated or sustained efforts.

### Molecules

Dopamine GABA Glutamate Serotonin steroids Vasopressin

### Circuits

Amygdala Hypothalamus LC OFC PAG parasympathetic system Septum striatum

### Behavior

physical and relational aggression

### Self-Report

Frustrative Nonreward Responsiveness Subscale Questionnaire of Daily Frustrations

### Paradigms

Lab-TAB PSAP

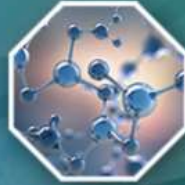
<https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/constructs/frustrative-nonreward>

# Oressina (ipocretina) *orexis=appetito, ipocretina = dall'ipotalamo*

- Neurotrasmettitore importante nella regolazione del ritmo sonno-veglia e dell'appetito.
- E' sintetizzata nell'ipotalamo da pochi neuroni (circa 10.000-20.000) che proiettano in tutto il cervello e nel midollo spinale (recettori per l'oressina ).
- La somministrazione di oressina-A aumenta l'assunzione di cibo e stimola la veglia e il dispendio di energia.
- Assenza di oressina nel cervello (causa genetica o lesionale) causa la di **narcolessia**, con rapida riduzione del tono muscolare (**cataplessia**).

# Dalla teoria alla pratica.....

**RDoC**  
Research Domain Criteria Initiative



Home > Research > Research Funded by NIMH > Research Domain Criteria (RDoC)

RDoC Constructs

RDoC Matrix

Domains

Negative Valence Systems

Positive Valence Systems

Cognitive Systems

Social Processes

## RDoC Unit of Analysis: Paradigms

- 24 hour LD light/dark (LD) cycle (test for entrainment of rhythms)
- 2-step Task
- Ability to answer questions about the content of sentences and discourse
- Ability to distinguish between coherent and incoherent sentences and discourse
- acquired equivalence
- Actigraphy and other test of motor activity
- Actigraphy of human circadian rest-activity rhythms in the real world
- Action observation
- Action-Perception loops
- Acute melatonin suppression by light (relative index of the sensitivity of the circadian system to light, e.g. wavelength, intensity, duration curves)

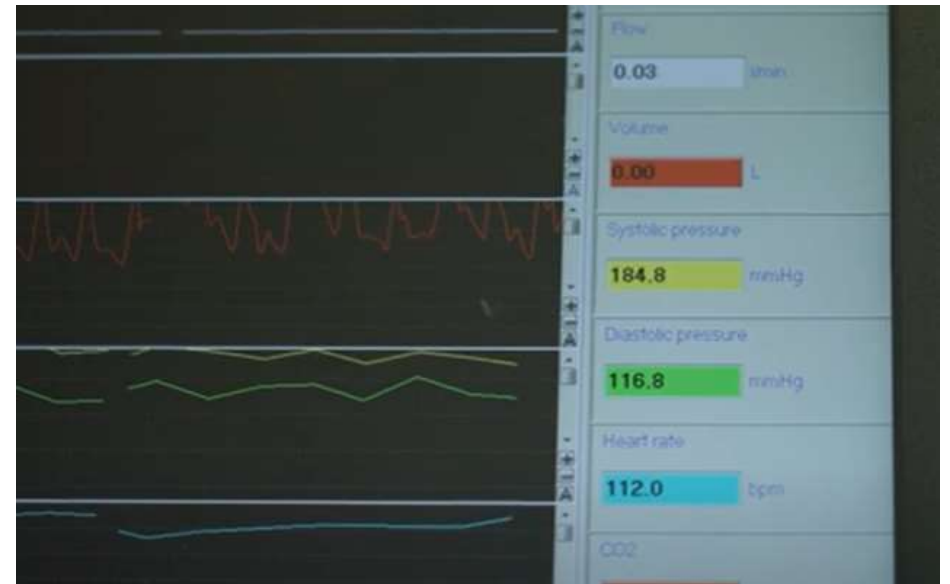
- blocked channel-selection tasks
- Card choice/gambling task
- Cardiac Pre-ejection Period
- Categorization
- CELF Prosody
- Change detection tasks
- Chimeric tasks
- CO2 Challenge Test
- Coherent motion
- Cold Pressor Test
- Complex Span tasks
- computational linguistics
- Computer interface tasks
- Conditioning paradigms
- Conflicting and contralateral motor response task
- Contextual Threat
- Contour integration/interpolation
- Contrast sensitivity
- Cortisol awakening response
- Counterfactual learning
- Countermanding
- Cross-modal interactions
- Cross modality paradigms
- Cued stimulus-response reversal tasks
- Cue reactivity
- Cyberball
- Daily sleep diaries
- darkness (in humans)
- Delay discounting

ARTICLE

Open Access

Translational evaluation of novel selective orexin-1 receptor antagonist JNJ-61393215 in an experimental model for panic in rodents and humans

**CO<sub>2</sub> inhalation challenge (35%)**





- **L'inalazione di anidride carbonica (CO<sub>2</sub>) può indurre un attacco di panico in volontari sani e in pazienti con determinati disturbi dell'umore e/o d'ansia**
- **Il test di l'inalazione di CO<sub>2</sub> consente la misurazione degli effetti ansiolitici/panicolitici di nuovi farmaci**
- **Nel corso di questo test si eroga con una maschera collegata ad un miscelatore un gas composto dal 35% di CO<sub>2</sub> e dal 65% di O<sub>2</sub>**
- **Nel contempo si misurano altri parametri fisiologici, tra cui la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca e la frequenza respiratoria**
- **Questo sistema fornisce ai ricercatori dati oggettivi sulla sensibilità di un soggetto al panico, producendo dati quantitativi sui disturbi di panico**

- Il test dell'inalazione di CO<sub>2</sub> è considerato uno strumento "robusto" e per indurre sperimentalmente attacchi di panico ed è attendibile al fine di testare nuovi farmaci ansiolitici
- I pazienti con disturbo di panico sono i più sensibili a questo test, infatti **oltre il 90% sperimenta un attacco di panico dopo aver inalato aria arricchita di CO<sub>2</sub>.**
- **Il secondo gruppo più sensibile è rappresentato dai parenti sani di primo grado di pazienti con disturbo di panico con oltre il 60%**
- **I volontari sani costituiscono la popolazione meno sensibile, con circa un il 50% che sperimenta un attacco di panico a seguito dell'inalazione di aria arricchita di CO<sub>2</sub>**



- È importante sottolineare che la somministrazione di una dose terapeutica di farmaci ansiolitici clinicamente efficaci, come le benzodiazepine, riduce la sensibilità agli attacchi di panico indotti dalla CO2 in tutte e tre le popolazioni.
- L'inalazione di CO2 rappresenta un modello affidabile e traslazionale nello sviluppo di nuovi farmaci ansiolitici.
- La risposta di panico indotta dall'inalazione acuta di CO2 rimane stabile e riproducibile nel tempo, dissipando ogni preoccupazione sullo sviluppo di tolleranza dopo ripetuti test.
- Importante: l'inalazione ripetuta di CO2 da parte di volontari sani non comporta alcun aumento del rischio di sviluppare un disturbo di panico, non riduce quindi la soglia individuale

## TASSONOMIA GERARCHICA DELLA PSICOPATOLOGIA

- **Sistema di classificazione dimensionale** frutto dell'impegno di un consorzio di scienziati per affrontare i limiti di nosologie tradizionali, come il DSM-5 e l'ICD-10, compresi i confini arbitrari tracciati tra psicopatologia e normalità.
- Si basa su analisi fattoriale ( studio delle correlazioni tra variabili) e "latent class analysis" (LCA: procedura statistica utilizzata per identificare sottogruppi qualitativamente diversi all'interno di popolazioni che spesso condividono determinate caratteristiche) per migliorare la identificazione, la descrizione ed i parametri di misurazione dei disturbi in psicopatologia.
- **Obiettivo:** definire la psicopatologia in accordo alla struttura di covarianza naturale (In statistica la **covarianza** di due variabili è un valore numerico che fornisce una misura di quanto le due varino assieme, ovvero della loro dipendenza) **dei segni, sintomi, comportamenti e tratti disadattivi, e seguendo un approccio quantitativo alla nosologia da tempo consolidato**

- **Affrontare le problematiche connesse alla difficoltà di tracciare confini netti tra disturbi/patologia, la frequente co-morbidità, la eterogeneità all'interno dei disturbi e la frequente instabilità e ricorrenza diagnostica (ansia, depressione).**
- HiTOP quindi si sviluppa da una ricerca empirica sulle strutture psicopatologiche partendo dagli elementi costitutivi più elementari e procedendo al più alto livello di generalizzazione. (DOWN-UP)
- Combina i segni e i sintomi riferibili allo stato di salute mentale del soggetto in componenti o **tratti omogenei**, assemblandoli in **sindromi derivate empiricamente** e infine raggruppandole in **spettri psicopatologici**

- Hitop nella sua versione iniziale descrive la psicopatologia a **diversi livelli di ampiezza e specificità** i componenti sono
  - 1) **dimensioni specifiche dei sintomi**
  - 2) **comportamenti disadattivi** (es. disforia, ideazione suicidaria)

I componenti altamente correlati formano **sindromi dimensionali** più ampie (ad es. depressione)

Le sindromi strettamente correlate definiscono i **sottofattori** (ad esempio, angoscia)

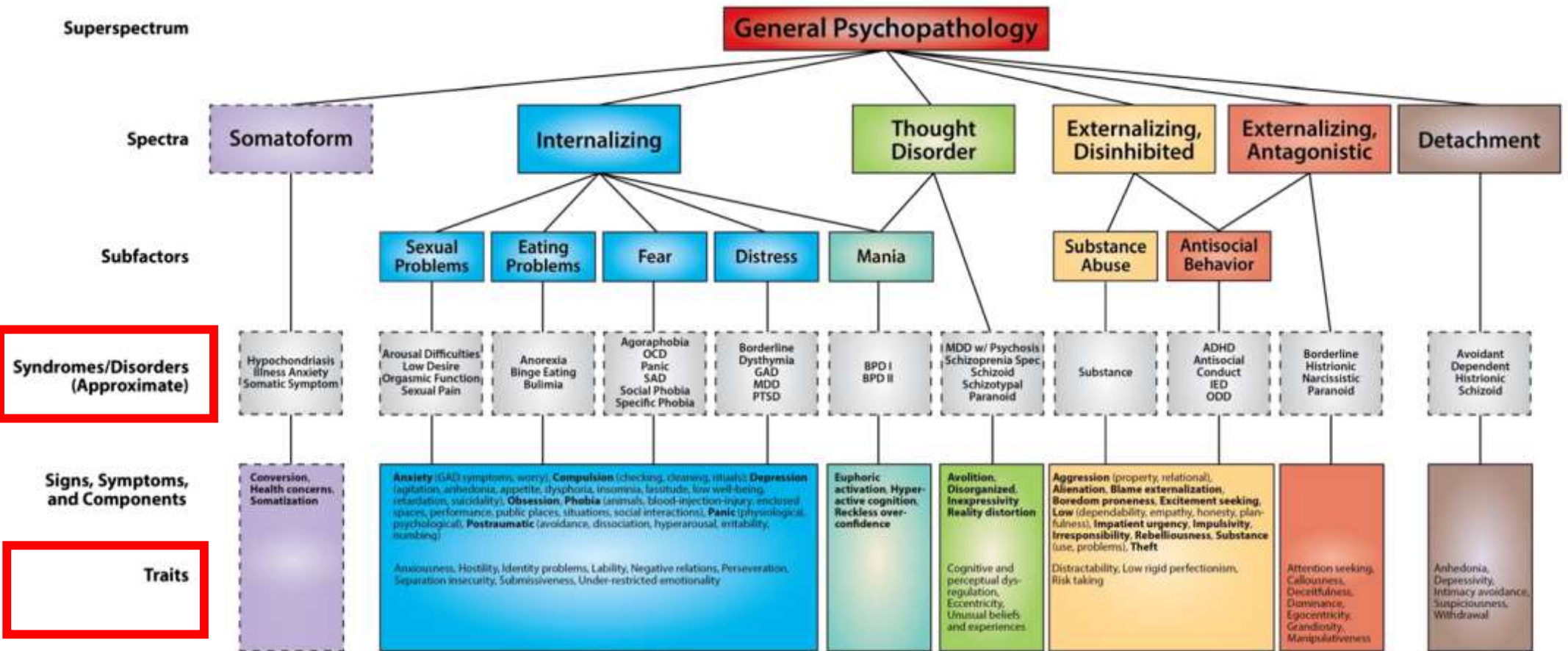
I relativi **sottofattori** formano **spettri** (ad esempio, internalizzazione).

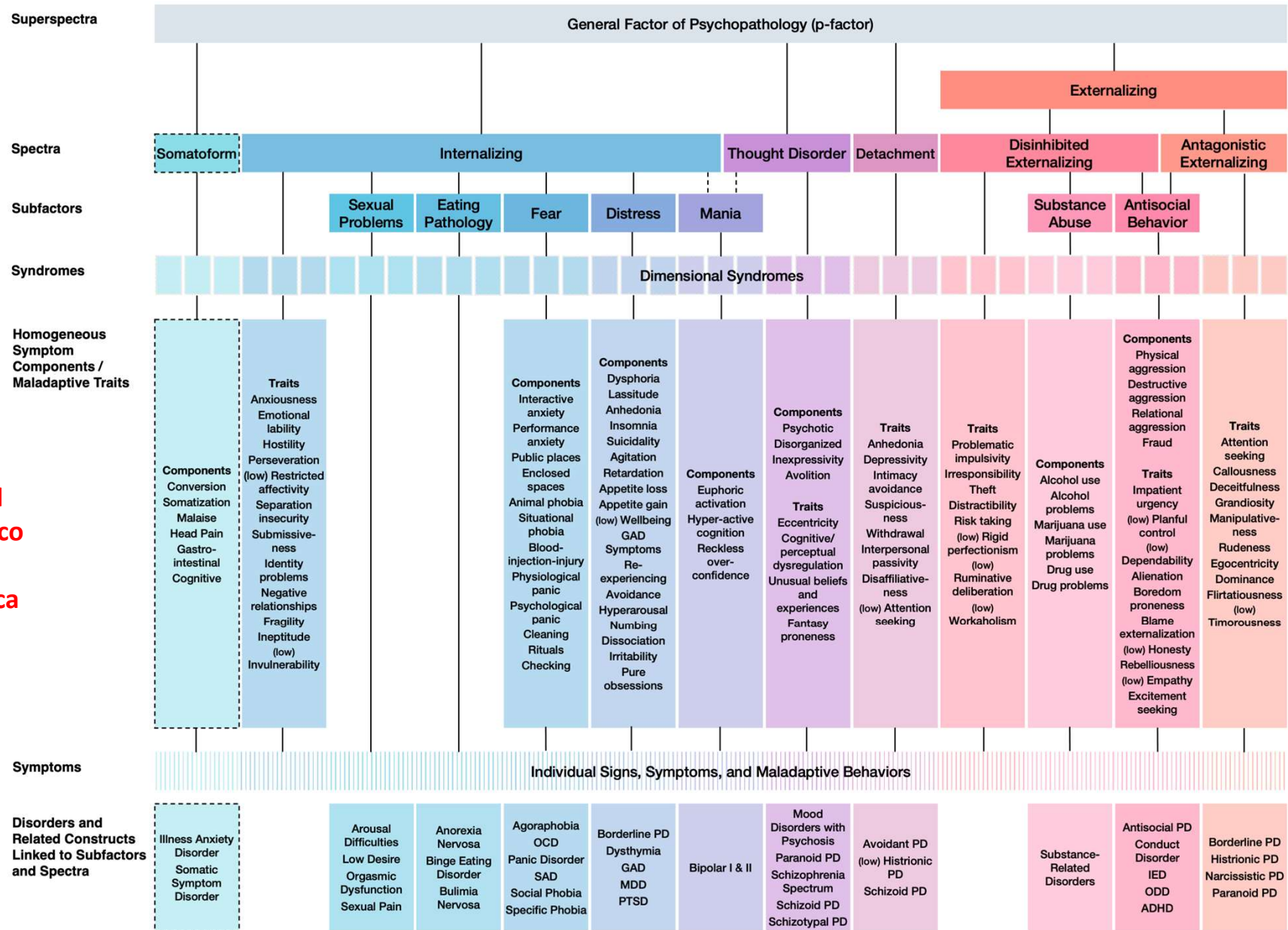
Dimensioni anche più generali sono stati descritti, come il fattore generale della psicopatologia o il "**fattore p**"

# **Presenta una prospettiva categoriale**

- **Facilita partendo dal basso ( tratti, segni e sintomi) un inquadramento della psicopatologia utile per potere usare linguaggio e terminologia comuni agli operatori in area psichiatrica e psicologica**
- **Nella prima proposta tra superspettro e spettri era presente la distinzione tra disturbi internalizzanti ed esternalizzanti (vedi CBLC)**
- **Questa impostazione è stata modificata nella sua ultima versione con la abolizione di descrizione dettagliate di**

6 Spettri: Somatoforme, Internalizzazione ; Disturbi del pensiero/psicoticismo; esternalizzazione disinibita; esternalizzazione antagonistica; distacco  
7 sottofattori



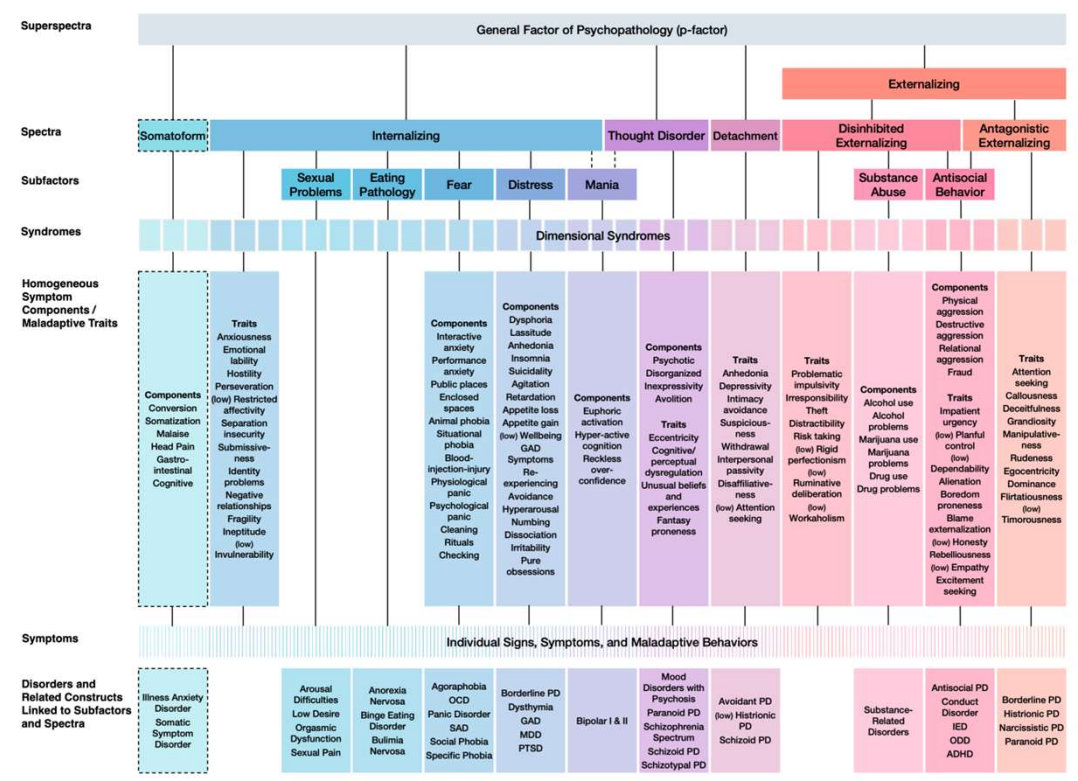
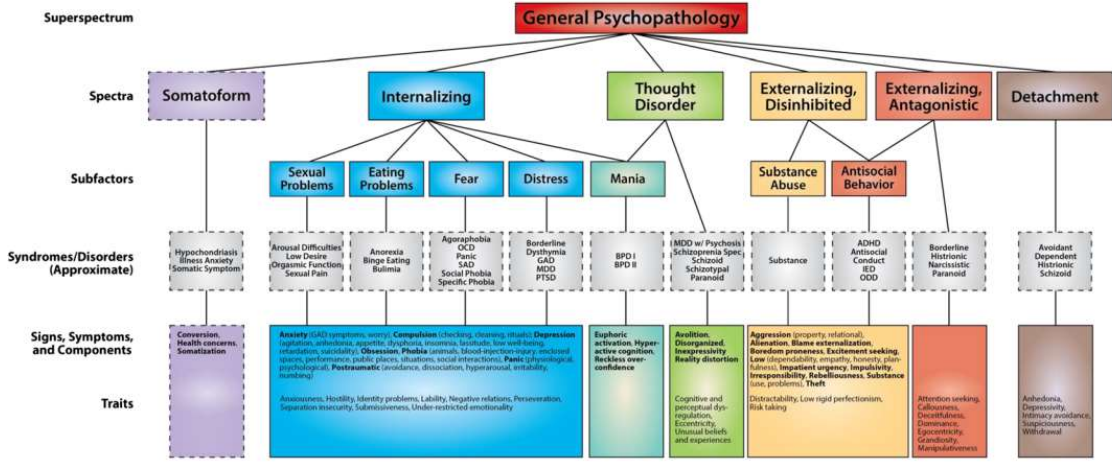


6 Spettri: Somatoforme, Internalizzazione, Disturbi del pensiero/psicoticismo, distacco esternalizzazione disinibita esternalizzazione antagonistica

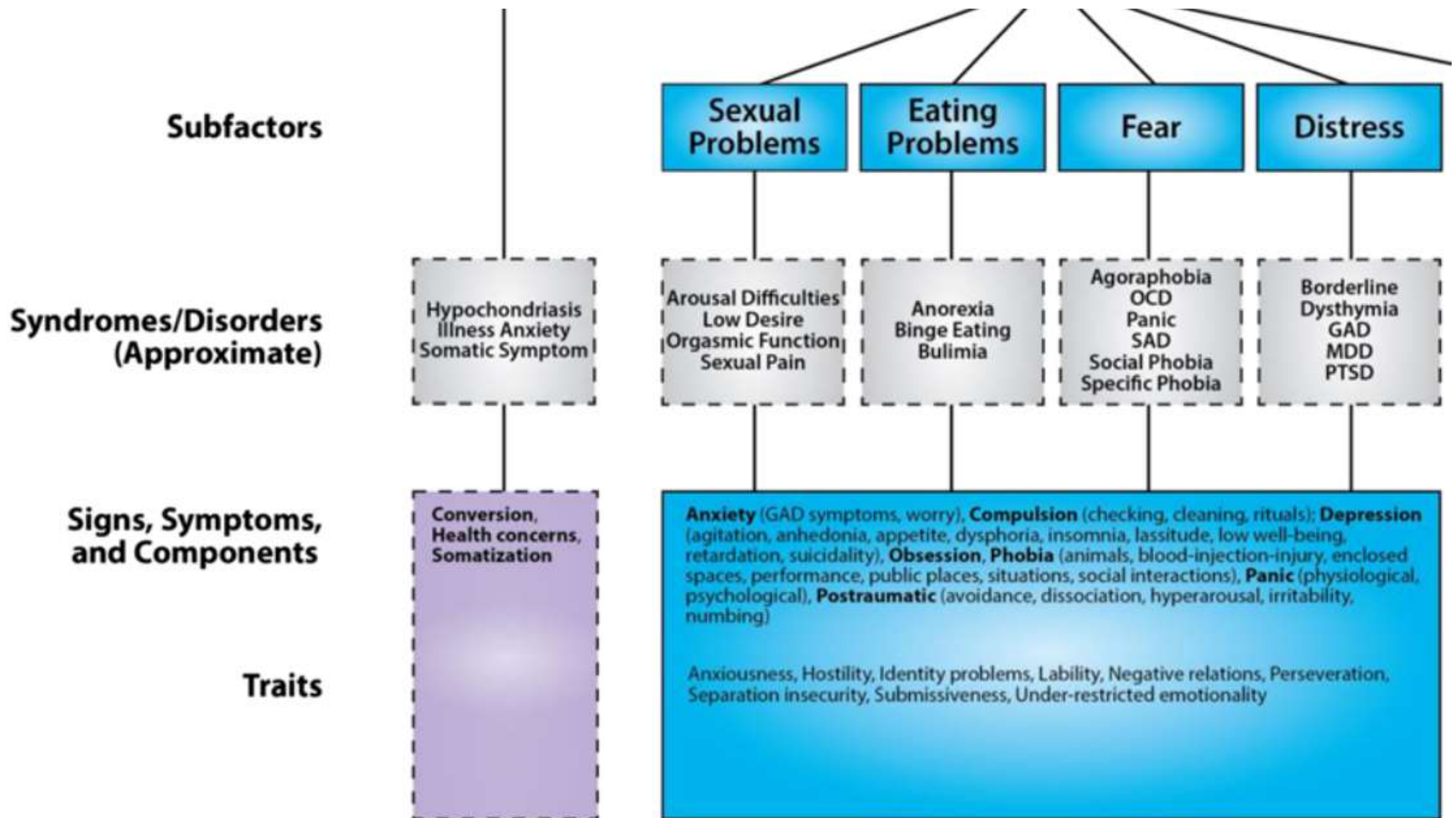
7 sottofattori

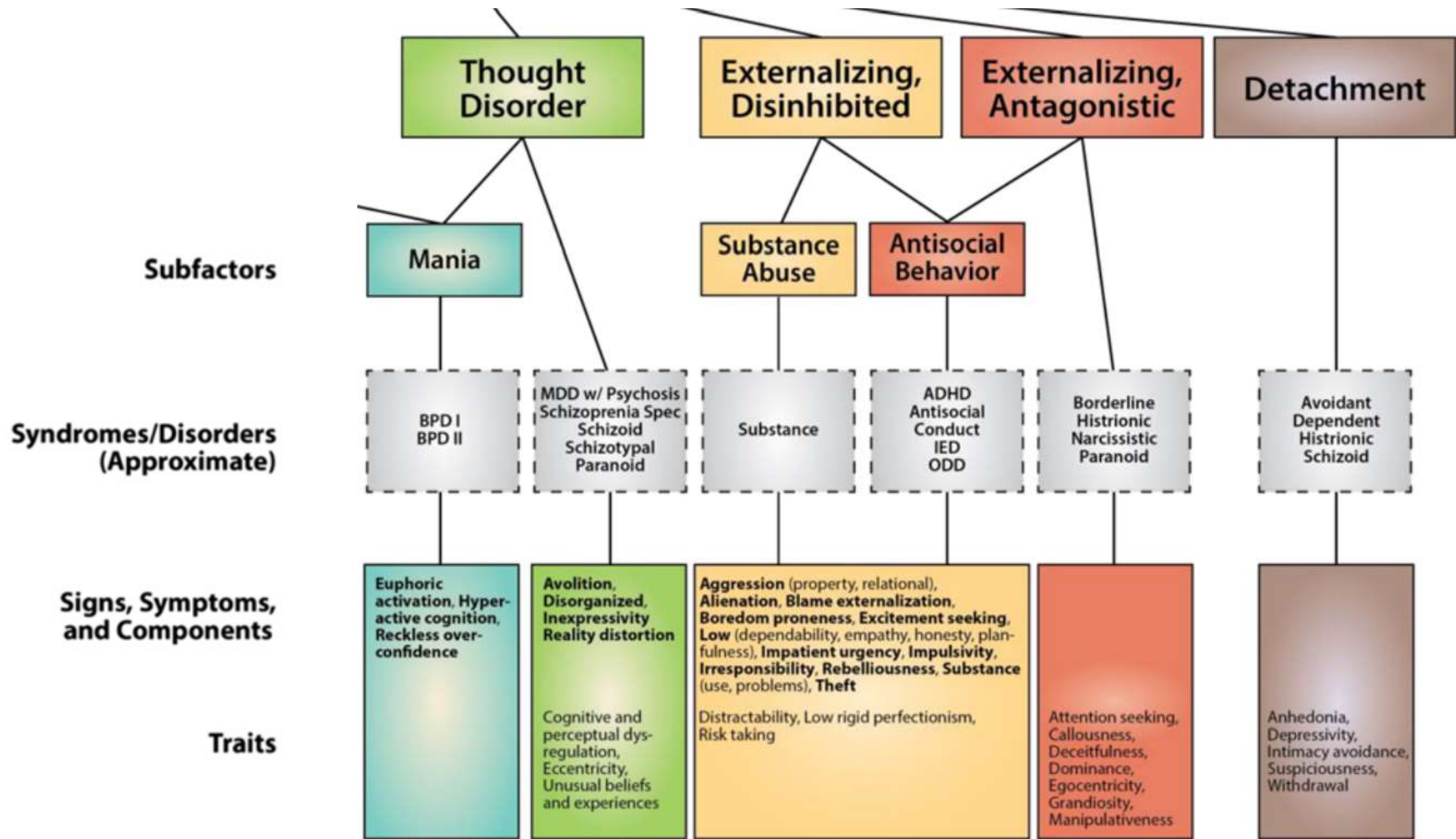


# General Psychopathology









**Subfactors**

**Syndromes/Disorders (Approximate)**

**Signs, Symptoms, and Components**

**Traits**

**Thought Disorder**

**Externalizing, Disinhibited**

**Externalizing, Antagonistic**

**Detachment**

**Mania**

**Substance Abuse**

**Antisocial Behavior**

BPD I  
BPD II

MDD w/ Psychosis  
Schizophrenia Spec  
Schizoid  
Schizotypal  
Paranoid

Substance

ADHD  
Antisocial  
Conduct  
IED  
ODD

Borderline  
Histrionic  
Narcissistic  
Paranoid

Avoidant  
Dependent  
Histrionic  
Schizoid

Euphoric activation, Hyperactive cognition, Reckless over-confidence

Avolition, Disorganized, Inexpressivity, Reality distortion  
  
Cognitive and perceptual dysregulation, Eccentricity, Unusual beliefs and experiences

Aggression (property, relational), Alienation, Blame externalization, Boredom proneness, Excitement seeking, Low (dependability, empathy, honesty, planfulness), Impatient urgency, Impulsivity, Irresponsibility, Rebelliousness, Substance (use, problems), Theft  
  
Distractability, Low rigid perfectionism, Risk taking

Attention seeking, Callousness, Deceitfulness, Dominance, Egocentricity, Grandiosity, Manipulativeness

Anhedonia, Depressivity, Intimacy avoidance, Suspiciousness, Withdrawal



Review

Linking RDoC and HiTOP: A new interface for advancing psychiatric nosology and neuroscience

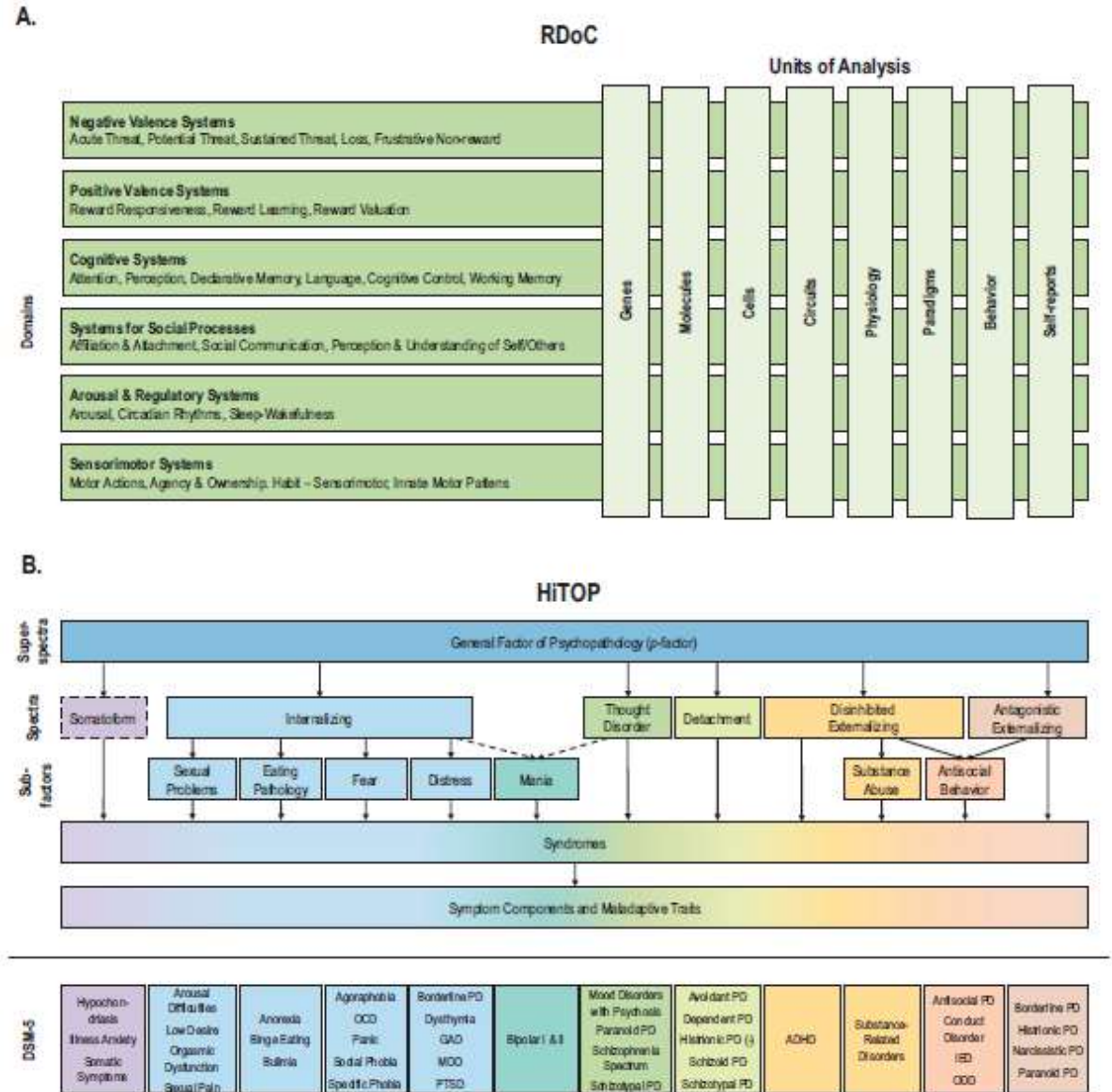
Giorgia Michelini<sup>a,\*</sup>, Isabella M. Palumbo<sup>b</sup>, Colin G. DeYoung<sup>c</sup>, Robert D. Litzman<sup>b,1</sup>, Roman Kotov<sup>d,1</sup>



# I diversi sistemi possono essere collegati ed integrati

**RDoC come piattaforma bio-comportamentale può spiegare le basi delle dimensioni cliniche descritte nell' HiTOP**

**HiTOP con la sua robusta caratterizzazione delle dimensioni cliniche può essere la base per lo studio di correlazioni con i risultati della ricerca RDoC**



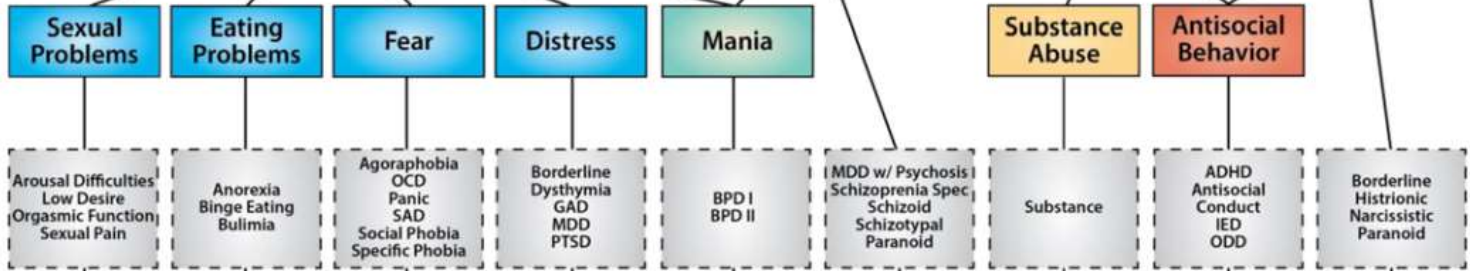


# General Psychopathology

Spettri



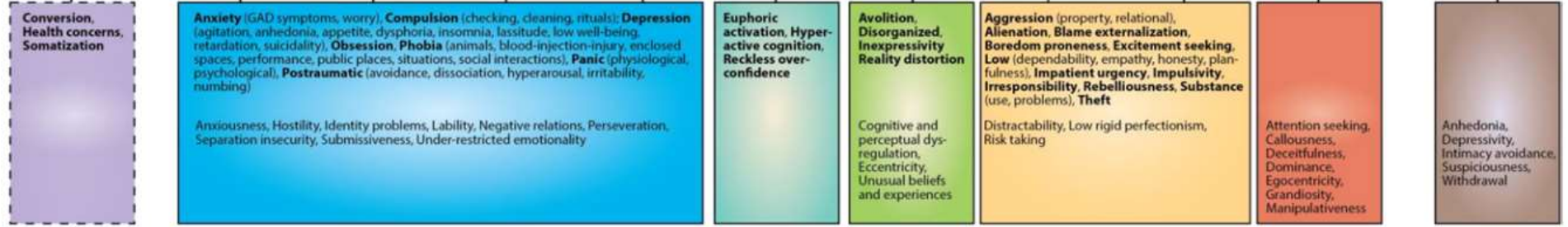
Sottofattori



Sindromi



Segni e sintomi



Tratti

DSM-5	Hypochondriasis Illness Anxiety Somatic Symptoms	Arousal Difficulties Low Desire Orgasmic Dysfunction Sexual Pain	Anorexia Binge Eating Bulimia	Agoraphobia OCD Panic Social Phobia Specific Phobia	Borderline PD Dysthymia GAD MDD PTSD	Bipolar I & II	Mood Disorders with Psychosis Paranoid PD Schizophrenia Spectrum Schizotypal PD	Avoidant PD Dependent PD Histrionic PD (-) Schizoid PD Schizotypal PD	ADHD	Substance-Related Disorders	Antisocial PD Conduct Disorder IED ODD	Borderline PD Histrionic PD Narcissistic PD Paranoid PD
	Conversion, Health concerns, Somatization	Anxiety (GAD symptoms, worry), Compulsion (checking, cleaning, rituals), Depression (agitation, anhedonia, appetite, dysphoria, insomnia, lassitude, low well-being, retardation, suicidality), Obsession, Phobia (animals, blood-injection-injury, enclosed spaces, performance, public places, situations, social interactions), Panic (physiological, psychological), Posttraumatic (avoidance, dissociation, hyperarousal, irritability, numbing)	Anxiousness, Hostility, Identity problems, Liability, Negative relations, Perseveration, Separation insecurity, Submissiveness, Under-restricted emotionality	Euphoric activation, Hyperactive cognition, Reckless over-confidence	Avolition, Disorganized, Inexpressivity, Reality distortion	Aggression (property, relational), Alienation, Blame externalization, Boredom proneness, Excitement seeking, Low (dependability, empathy, honesty, planfulness), Impatient urgency, Impulsivity, Irresponsibility, Rebelliousness, Substance (use, problems), Theft	Anhedonia, Depressivity, Intimacy avoidance, Suspiciousness, Withdrawal					