



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di laurea magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione
Neuropsicologica**

Tesi di laurea magistrale

**OLTRE IL CERVELLO: IL RUOLO DEL MICROBIOTA
INTESTINALE NEI DISTURBI DEL NEUROSviluppo**

Relatrice:

Prof.ssa Sara Bertoni

Correlatore:

Prof.re Andrea Facoetti

***Laureanda:* Elisabetta Vairo**

***Matricola:* 2156254**

Anno Accademico: 2024-2025

INDICE

INTRODUZIONE

CAPITOLO PRIMO

1.1 Limiti del sistema categoriale e prospettiva RDoC

1.1.1 Il modello RDoC

1.1.2 La matrice RDoC

1.1.3 Disturbi del neurosviluppo secondo una prospettiva RDoC

1.2 ADHD

1.2.1 Neurobiologia dell'ADHD

1.2.2 ADHD nel modello RDoC

CAPITOLO SECONDO

2.1 Asse intestino-cervello

2.1.1 Vie di comunicazione tra intestino e sistema nervoso centrale

2.2 Il microbiota intestinale

2.2.1 Fattori che influenzano il microbiota

2.2.2 Sviluppo del microbiota nel corso della vita

2.3 Disbiosi intestinale

2.3.1 Ruolo del microbiota nel trattamento delle malattie

2.3.2 Ruolo della disbiosi nell'ADHD

CAPITOLO TERZO: studio sperimentale

3.1 Obiettivi

3.2 Metodo e partecipanti

3.3 Valutazione

3.4 Analisi dei dati

3.5 Discussione

CONCLUSIONE

BIBLIOGRAFIA

APPENDICE

Ai miei nonni

INTRODUZIONE

La diagnosi psicopatologica e la comprensione dei disturbi mentali stanno attraversando un significativo cambiamento di paradigma. Per decenni, il panorama clinico è stato dominato da un approccio descrittivo e categoriale, rappresentato dal Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM) e dalla Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi di Salute Correlati (ICD). Sebbene tali sistemi abbiano garantito una migliore standardizzazione clinica, la ricerca più recente ne ha evidenziato i limiti. Per superare tali criticità, è stato proposto il *Research Domain Criteria* (RDoC), che adotta un approccio multidimensionale allo studio della psicopatologia. Questa prospettiva concepisce i disturbi come alterazioni di specifici sistemi neurobiologici e di processi psicologici che si sviluppano lungo un continuum dimensionale. Negli ultimi anni la ricerca ha osservato che in molti disturbi vi sia spesso un'alterazione della composizione del microbiota, tra cui il disturbo da deficit di attenzione/ipertattività (ADHD). L'obiettivo centrale di tale trattazione è approfondire, da una prospettiva neuropsicologica, il ruolo delle alterazioni del microbiota nell'ADHD. A questo proposito, è stata condotta una ricerca sperimentale con l'intento di valutare se la presenza di sintomi riconducibili a disbiosi intestinale fosse correlata con la manifestazione sintomatologica dell'ADHD. La seguente trattazione si articola in tre capitoli: il primo capitolo esamina i limiti del DSM e dell'ICD introducendo il modello RDoC come approccio alternativo, descrivendo brevemente le applicazioni nei disturbi del neurosviluppo con una particolare attenzione all'ADHD. Il secondo capitolo esplora l'asse intestino-cervello, il ruolo del microbiota intestinale e il modo in cui la sua alterazione è implicata in molti disturbi, tra cui l'ADHD. Il terzo capitolo è interamente dedicato alla ricerca sperimentale condotta in una scuola dell'infanzia, illustrandone la metodologia adottata, i dati raccolti e i risultati ottenuti, al fine di indagare l'eventuale associazione tra alterazioni del microbiota intestinale e le manifestazioni sintomatologiche del disturbo.

CAPITOLO PRIMO

1.1 Limiti del sistema categoriale e prospettiva RDoC

Nel corso degli anni, i paradigmi dominanti nella classificazione psichiatrica sono stati quelli del *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali* (DSM) e della *Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi di Salute Correlati* (ICD). Tali strumenti sono stati messi a punto per consentire ai professionisti della salute mentale di effettuare diagnosi omogenee, utilizzare una nomenclatura comune e fornire un trattamento specifico. Tuttavia, nonostante si basassero principalmente sull'osservazione e sulla classificazione dei segni e dei sintomi clinici, le diagnosi risultavano poco specifiche a causa della loro natura multifattoriale. Per questo motivo, è stato necessario lo sviluppo di approcci multidimensionali (Cuthbert & Insel, 2013; Cuthbert, 2014). Anni di ricerca in ambito psicopatologico hanno evidenziato i limiti e le lacune intrinseche che il sistema diagnostico del DSM presenta:

- Ampia comorbidità: presenza di più disturbi nello stesso individuo. Tale fenomeno non è solo diffuso, ma troppo spesso accompagnato da un insieme di condizioni considerate distinte, suggerendo che molte diagnosi possano rappresentare variazioni di processi eziologici condivisi piuttosto che entità separate;
- Imposizione di un modello di misurazione categoriale: la maggior parte dei disturbi psicopatologici presenta una struttura dimensionale, caratterizzata da un continuum di gravità anziché da categorie discrete. Questo rende difficile delineare confini, anzi, li rende alquanto sfumati tra le patologie, aumentando l'effetto di maggiore comorbidità;
- Carente validità di costrutto: si intende che molte categorie diagnostiche risultano poco efficaci nel predire variabili clinicamente rilevanti, come il decorso del disturbo, la familiarità, i correlati biologici o la risposta al trattamento. Questo può suggerire una debole connessione tra le diagnosi e i meccanismi sottostanti;
- Elevata eterogeneità: le categorie diagnostiche risultano eterogenee; questo porta a combinazioni diverse di sintomi per la stessa diagnosi anche tra individui molto differenti tra loro;

- Diagnosi non altrimenti specificata (NOS): quest'ultimo limite riguarda numerosi pazienti che non rientrano nelle categorie diagnostiche esistenti, suggerendo l'impossibilità del DSM di racchiudere e classificare in modo esaustivo la complessità psicopatologica (Cuthbert & Insel, 2013; Lilienfeld & Treadway, 2016).

Nonostante l'edizione del DSM-5 sia aggiornata con i progressi neuroscientifici compiuti nei due decenni precedenti alla sua pubblicazione, restano ancora molte carenze in ambito genetico. Pertanto, la diagnosi veniva effettuata solo sui sintomi osservabili e su ciò che il paziente riportava (Casey et al., 2013). Le recenti evidenze scientifiche provenienti dalle neuroscienze, invece, mostrano che i disturbi mentali riflettono una disfunzionale interazione tra i sistemi cerebrali, i circuiti neurobiologici e il funzionamento psicologico. L'adozione di questa prospettiva ha portato la ricerca a soffermarsi anche sui fattori genetici ed epigenetici coinvolti nei processi fisiologici dei disturbi, evidenziando come l'espressione genetica e l'ambiente siano in costante interazione (Cuthbert & Insel, 2013). Per questo motivo, la ricerca chiarisce che i disturbi mentali non possono essere studiati in entità categoriali distinte, bensì come risultato di un complesso processo in cui diversi fattori interagiscono tra loro, causando un'alterazione dei circuiti e delle reti neurali e determinando una multifattorialità dei sintomi e dei comportamenti (Cuthbert, 2014). Nel 2016, gli autori Lilienfeld e Treadway hanno analizzato questi sistemi, evidenziandone sia le criticità sia i punti di forza. Tra le criticità osservate è emersa la mancanza di specificità genetica e ambientale in alcuni disturbi, oltre all'elevata comorbidità, che indica come le diagnosi rischiano di sovrapporsi; non è raro, infatti, trovare persone con due, tre o più disturbi insieme: ciò può essere sintomo di disturbi dai confini sfumati e spesso confusi. A quanto enunciato si aggiunge anche il problema della validità clinica dei trattamenti, spesso oggetto di discussione, poiché non esistono modalità di intervento specifiche per ogni tipologia di diagnosi. La validità del DSM è stata sottoposta a critiche e messa in discussione, non per inefficacia, bensì per un limite intrinseco nell'adattarsi alle nuove ricerche in genetica e nelle neuroscienze (Cuthbert & Insel, 2013). Negli ultimi anni l'attenzione si è concentrata sul superamento dei limiti diagnostici, integrando le informazioni provenienti dalle neuroscienze, dalla fisiopatologia e dalla genomica per individuare classificazioni cliniche più specifiche. Al fine di superare le problematiche evidenziate, il *National Institute of Mental Health* (NIMH), nel 2009, ha lanciato l'avvio di un progetto finalizzato a trasformare il sistema diagnostico tradizionale in un sistema fondato sulle evidenze neuroscientifiche e

biologiche, dal quale far derivare i nuovi sistemi di classificazione (Insel et al. 2010). Questo progetto presenta diversi obiettivi:

“ [...] sviluppare nuovi modi di classificare i disturbi mentali sulla base di dimensioni del comportamento osservabile in misure neurobiologiche, identificare i componenti fondamentali che possono essere comuni a più disturbi, determinare l'intero spettro di variazioni, da anormale ad anomalo, integrare componenti genetiche, neurobiologiche, comportamentali, ambientali ed esperienziali, sviluppa strumenti di misurazione affidabili e validi di queste componenti fondamentali da utilizzare negli studi di base e clinici [...]”
(NIMH, n.d.).

Il progetto si è concretizzato nel *framework Research Domain Criteria* (RDoC¹), quale nuovo paradigma per la ricerca in psicopatologia. In questa prospettiva, i disturbi psicopatologici sono interpretati all'interno di specifici domini funzionali che caratterizzano l'esperienza umana (Cuthbert & Insel, 2013). Ne consegue una concezione della deviazione delle traiettorie evolutive rispetto alle funzioni normalmente sviluppate (NIMH, n.d.). Metaforicamente, è possibile distinguere due visioni interpretative per comprendere meglio le differenze tra questi approcci. Il DSM si basa su un'impostazione categoriale, caratterizzata da definizioni rigide e da criteri diagnostici basati su segni e sintomi osservabili. Tale impostazione è detta “aristotelica”, in quanto riflette una logica classificatoria basata su insiemi distinti e qualitativamente separati. Al contrario, l'RDoC è un modello che adotta la visione detta “galileiana”, in quanto basata su un approccio dimensionale e quantitativo, orientato all'individuazione di leggi e meccanismi sottostanti ai fenomeni psicopatologici. In quest'ottica, i disturbi mentali non vengono più considerati come categorie assestanti, bensì si adotta una prospettiva che procede lungo un continuum di funzionamento, articolato sulle dimensioni psicobiologiche che riflettono l'attività di circuiti neurali e di processi cerebrali fondamentali (Lilienfeld & Treadway, 2016). I sistemi DSM ed ICD sicuramente sono pilastri fondamentali e necessari nella psicopatologia; ciò non toglie la presenza di mancanze, vista la strada che si sta percorrendo, e, a questo proposito, è utile citare le parole di uno dei principali artefici del DSM-5:

“[...] la ricerca focalizzata esclusivamente sul perfezionamento delle sindromi definite dal DSM potrebbe non riuscire mai a scoprirne le eziologie sottostanti. Perché ciò accada,

¹ <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc>

potrebbe essere necessario un cambio di paradigma ancora sconosciuto [...]» (Kupfer et al., 2002, p. XIX).

1.1.1 Il modello RdoC

L'RdoC non si configura come manuale diagnostico, bensì è stato concepito come un programma di ricerca a lungo termine in grado di fornire linee guida più specifiche in ambito clinico, così da garantire prestazioni migliori in termini di prevenzione, intervento e cura. L'RdoC si propone di sviluppare un framework che attribuisca pari rilevanza ai processi comportamentali e ai circuiti neurali, includendo i rispettivi elementi costitutivi. In questo senso, esso si configura come un modello integrato, volto a superare la contrapposizione tra approcci centrati esclusivamente sul comportamento e quelli fondati unicamente sulle neuroscienze (NIMH, s.d.). Tale impostazione nasce con l'obiettivo di promuovere una medicina di precisione, grazie a un sistema diagnostico basato su una migliore comprensione dei meccanismi biologici e psicosociali alla base dei disturbi. Secondo questa prospettiva, l'RdoC rappresenta un quadro innovativo della classificazione psicopatologica, esortando la comunità scientifica ad adottare una prospettiva dimensionale (Insel, 2014). In aggiunta, l'RdoC si basa su una prospettiva psicofisiologica integrata che prevede la combinazione di più livelli come le risposte comportamentali, i sistemi neurali, la genetica, l'attività fisiologica e la sintomatologia clinica (Cuthbert, 2014). Le basi teoriche su cui si è sviluppato l'RDoC sono il frutto dei progressi di ricerca in ambito biomedico e psicopatologico degli ultimi decenni, volti a individuare correlati biologici dei disturbi psichiatrici. In primo luogo, il passaggio dalla medicina basata sull'osservazione clinica all'uso di strumenti di laboratorio ha mostrato che molte condizioni inizialmente considerate di natura mentale avevano in realtà una componente biologica già nota (Insel, 2014). Questo ha portato allo sviluppo di una prospettiva transdiagnostica sempre più integrata, su cui si fonda l'RDoC. Inoltre, la ricerca sottolinea che l'assenza di biomarcatori affidabili rappresenta un limite strettamente correlato alla scarsa validità delle categorie diagnostiche tradizionali (Lilienfeld & Treadway, 2016). Un elemento centrale dell'RDoC è il framework dell'elaborazione predittiva (*predictive processing, PP*), secondo cui il cervello opera come un sistema che genera e aggiorna continuamente previsioni sul mondo minimizzando gli errori di predizione. Secondo questo modello, molte psicopatologie derivano da un'alterazione nella «ponderazione della precisione» (Banaraki et al., 2024) degli errori predittivi, legata a

squilibri neuromodulatori e disconnessioni funzionali nei circuiti cerebrali. Questo meccanismo potrebbe spiegare diversi disturbi psichiatrici, come l'autismo, l'ADHD, la psicosi e il PTSD, offrendo una spiegazione unificata tra il cervello e il comportamento. In questo senso, il *predictive processing* funge da base teorica per integrare i diversi livelli di analisi – molecolare, neurale e comportamentale – e guidare future ricerche, in particolare nel dominio dei sistemi cognitivi (Banaraki et al., 2024). Il progetto ha aperto numerosi dibattiti scientifici, favorendo un'ampia ricerca sulla condotta terapeutica e sulle nuove strumentazioni in merito. Ha permesso di tenere sempre più conto dell'interazione tra comportamento e biologia e di come si manifesti nella psicopatologia, migliorando gli interventi terapeutici. I criteri diagnostici rimangono fondamentali; questo progetto non intende sovrastarli né accantonarli. L'intento è favorire l'interazione e la comunicazione, avere una visione d'insieme, considerare più fattori e adottare un approccio multidisciplinare e cross-modale (Morris & Cuthbert, 2022).

1.1.2 La matrice RDoC

La ricerca, in questa prospettiva, prende come punto di partenza la comprensione di meccanismi di base, quali i sistemi neurali, comportamentali e cognitivi. I disturbi si configurano come deviazioni di tali funzioni, traducendosi in disfunzioni (Morris & Cuthbert, 2022). Nell'ambito di questo framework, le funzioni psicobiologiche vengono concettualizzate come costrutti, ovvero unità teoriche definite sulla base di evidenze empiriche organizzate all'interno di specifici domini funzionali (Cuthbert, 2014). Al fine di offrire una guida, è stata proposta una matrice di riferimento in cui i costrutti fondamentali del funzionamento umano vengono analizzati attraverso diversi livelli, denominati unità di analisi, tra cui quelli comportamentali, neurobiologici, genetici e autovalutativi (Morris & Cuthbert, 2022). La matrice ha come obiettivo quello di fornire una struttura concettuale chiara e comprensibile (Pacheco et al., 2022). Quest'ultima si configura sotto forma di una tabella le cui colonne rappresentano i domini con i rispettivi costrutti e le cui righe rappresentano le unità di analisi citate poc'anzi: i geni, le molecole, le cellule, i circuiti neurali, la fisiologia, il comportamento, l'esperienza soggettiva e i paradigmi sperimentali (NIMH, n.d.).

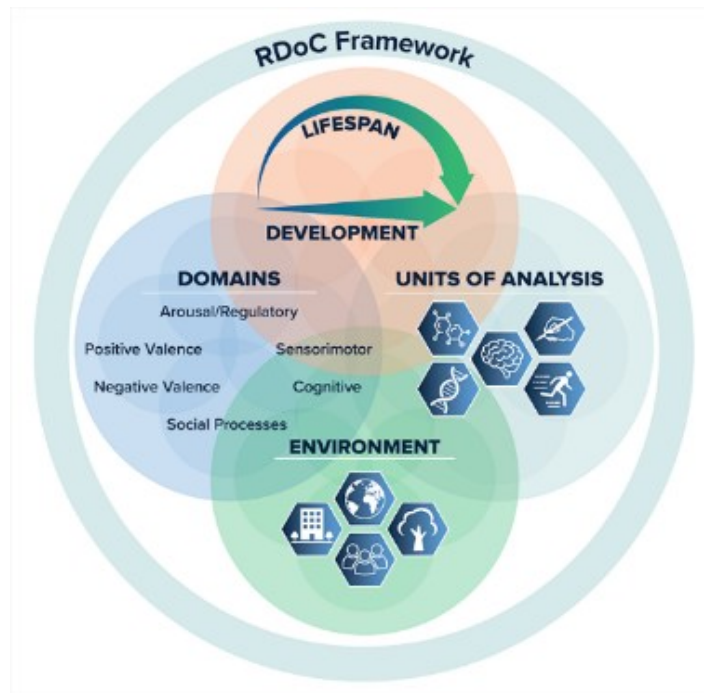


Figura 1. “RDoC framework” Ripreso da National Institute of Mental Health (NIMH),
 “About RDoC”, n.d.

Nella figura 1 è illustrato il *framework* RDoC, che propone una visione multidimensionale della salute e della malattia mentale, fondata sull’integrazione di diversi livelli di analisi che si influenzano reciprocamente lungo l’intero arco di vita. Il primo elemento messo in evidenza dal modello è la prospettiva del *life span*. L’RDoC sottolinea l’importanza di considerare lo sviluppo dell’individuo in una prospettiva longitudinale, che spazia dall’infanzia all’età adulta. Lo sviluppo non è inteso come un processo limitato alle prime fasi della vita, ma come un percorso dinamico che evolve continuamente nel tempo. Per questo motivo risulta fondamentale promuovere benessere, prevenzione e cura fin dalle prime fasi dello sviluppo, continuando a farsi carico della persona lungo tutto il corso della vita. Un secondo elemento centrale riguarda le unità di analisi. Secondo il framework RDoC, per effettuare una valutazione quanto più accurata possibile della persona, comprendere la natura delle difficoltà incontrate e strutturare interventi di promozione del benessere o di riabilitazione centrati sulla persona, è necessario integrare molteplici fonti di osservazione e di misurazione. La valutazione non può quindi basarsi su un unico strumento, ma deve includere diverse unità di analisi, tra cui colloqui clinici e interviste, test neuropsicologici, compiti sperimentali, esami di laboratorio e indagini qualitative. L’integrazione di questi diversi livelli consente di ottenere una comprensione più completa e articolata del funzionamento individuale. Il framework attribuisce inoltre grande rilievo all’ambiente,

considerato tra i principali fattori in grado di influenzare la salute mentale e il benessere psicologico. È quindi fondamentale considerare il contesto in cui il soggetto è inserito a 360°. Questo comprende sia l'ambiente fisico, ad esempio l'esposizione all'inquinamento, sia l'ambiente sociale, come la famiglia, le relazioni con i pari, la scuola e le attività extrascolastiche. Tutti questi elementi contribuiscono a modellare i processi di sviluppo e possono rappresentare sia fattori di rischio sia fattori protettivi. Infine, il modello si articola in sei domini, considerati come sistemi funzionali su cui condurre analisi, valutazioni e ricerche. Ogni dominio contiene vari costrutti – intesi come dimensioni fondamentali del funzionamento psicobiologico – che vanno da un continuum di normale a patologico:

1. Sistemi di valenza negativa: riguardano le risposte a minacce di paura, ansia e risposte avverse;
2. Sistemi di valenza positiva: fanno riferimento ai sistemi di motivazione all'approccio, reattività e anticipazione della ricompensa;
3. Sistemi cognitivi: includono costrutti come attenzione, percezione, memoria di lavoro e dichiarativa, linguaggio e controllo cognitivo;
4. Sistemi dei processi sociali: includono diversi costrutti che riguardano l'affiliazione e l'attaccamento, la comunicazione sociale, la percezione di sé e la percezione dell'altro;
5. Sistemi di eccitazione/modulazione: dominio che comprende il sistema di attivazione (*arousal*), il sistema dei ritmi circadiani e il ritmo sonno-veglia;
6. Sistemi sensomotori: ovvero i sistemi legati al funzionamento motorio, quali le azioni e la pianificazione delle azioni motorie (NIMH, n.d.).

L'aspetto più significativo è proprio la sovrapposizione dei quattro cerchi. La loro intersezione evidenzia che nessuna dimensione può essere considerata isolatamente: non è possibile valutare lo sviluppo, i processi biocomportamentali, l'ambiente o i domini funzionali senza tenere conto della loro continuità e della loro interazione reciproca. Tale interconnessione riflette l'importanza attribuita dall'RDc a una lettura integrata della salute e della malattia mentale, capace di considerare simultaneamente lo sviluppo lungo l'intero arco di vita, i fattori ambientali, i processi biocomportamentali e i diversi strumenti con cui tali aspetti possono essere osservati e misurati nella ricerca e nella pratica clinica attraverso un approccio dimensionale e transdiagnostico, integrando informazioni provenienti dai diversi livelli e garantendo una maggiore comprensione dei disturbi (Cuthbert & Kozak,

2013; Morris & Cuthbert, 2022). Le considerazioni emerse confermano quanto già delineato in precedenza sui limiti dei modelli categoriali e sulle prospettive promettenti del sistema dimensionale.

Risulta oltremodo necessario evidenziare alcune rilevanti sfide metodologiche e concettuali che il framework dell'RDoC si trova ad affrontare. In primo luogo, è stato sottolineato il rischio di una possibile reificazione della matrice RDoC, sebbene nasca come uno strumento flessibile, rischi di perderne la flessibilità nel tempo e di manifestare le criticità già osservate nel DSM (Cuthbert & Insel, 2013; Lilienfeld & Treadway, 2016). In secondo luogo, un altro nodo problematico riguarda l'enfasi posta sui livelli di analisi biologici. Il modello RDoC si fonda sull'assunto che i disturbi mentali possono essere compresi come disturbi dei circuiti cerebrali (Insel et al., 2010) e che tali disfunzioni possono essere identificate attraverso gli strumenti clinici (Morris & Cuthbert, 2012). Tuttavia, diversi autori sottolineano la necessità di adottare una prospettiva multifattoriale dell'eziologia, in cui sia i fattori biologici sia quelli psicosociali contribuiscono in modo significativo allo sviluppo dei disturbi mentali (Kendler, 2005). In questo senso, fattori psicosociali ed esperienze ambientali svolgono un ruolo eziologico cruciale, interagendo con i meccanismi neurobiologici nel determinare la manifestazione della psicopatologia (Casey et al., 2013; Cuthbert & Kozak, 2013). Le ricerche evidenziano un altro punto controverso, quello della trascuratezza dei problemi psicometrici delle misure di laboratorio: sebbene l'RDoC promuova l'utilizzo di indicatori comportamentali e neurobiologici, tali strumenti presentano spesso limiti in termini di affidabilità, stabilità e validità, essendo fortemente influenzabili da variabili situazionali e contestuali (Cronbach & Meehl, 1955; Lilienfeld et al., 2017). Infine, un'ulteriore sfida riguarda i limiti degli endofenotipi: sebbene concepiti come indicatori più diretti dei meccanismi genetici e neurobiologici, le evidenze empiriche mostrano risultati inconsistenti, suggerendo una sovrapposizione con i costrutti clinici tradizionali (Hasler et al., 2004; Kendler & Neale, 2010). Questi aspetti rendono complesso ipotizzare una sostituzione completa dei sistemi diagnostici tradizionali. Per tale motivo, strumenti come il DSM e l'ICD, nonostante i loro limiti, rimangono indispensabili per una caratterizzazione completa della psicopatologia (Lilienfeld & Treadway, 2016). Volgendo alle conclusioni, tali riflessioni consentono di porre le basi per procedere con l'analisi dei disturbi del neurosviluppo (DNN) in chiave RDoC, ponendo l'attenzione sull'ADHD, poiché è stata evidenziata l'importanza del microbiota intestinale, coinvolto nei meccanismi neurobiologici sottostanti al disturbo.

1.1.3 Disturbi del neurosviluppo secondo una prospettiva RDoC

Per quanto concerne la sfera dei DNN, essi rappresentano una sfida importante per la psicopatologia contemporanea, in particolare per l'esordio precoce e l'elevata eterogeneità delle traiettorie evolutive. Tra i disturbi del neurosviluppo figurano il disturbo dello spettro dell'autismo (ASD), l'ADHD, il disturbo specifico dell'apprendimento (DSA), le disabilità intellettive, i disturbi della comunicazione e i disturbi del movimento (American Psychiatric Association, 2022). I DNN presentano un'eziologia multifattoriale che coinvolge fattori biologici, ambientali e psicologici. La difficoltà consiste principalmente nel rintracciare i fattori biologici alla base di ciascuna condizione (Mintz, Hemed & Melosh, 2023). Un numero considerevole di bambini mostra segnali comportamentali ed emotivi a rischio, ma tali segnali non sono predittori di diagnosi negli anni successivi. Questo rende difficile identificare livelli di soglia precisi per distinguere le manifestazioni patologiche da quelle non patologiche. In tale ambito, la ricerca offre il proprio contributo, ponendo l'accento sullo sviluppo di indicatori precoci in grado di agevolarne l'identificazione. A questo proposito, l'RDoC, integrando diversi livelli di analisi – dal genetico al comportamentale – è in grado di offrire una migliore identificazione dei meccanismi vulnerabili. Da qui nasce l'obiettivo di questo lavoro: sperimentare strumenti per distinguere al meglio i bambini effettivamente a rischio da quelli che seguiranno una traiettoria adattiva. Si è giunti allo sviluppo dei cosiddetti «calcolatori di rischio» (MacNeill et al. 2021), che permettono di stimare la probabilità di sviluppare o no un disturbo mentale, vista la variabilità dei bambini in fase di sviluppo. Questi indicatori risultano anche transdiagnostici, ovvero non legati a una diagnosi in particolare, e pertanto si rivelano utili per superare l'eterogeneità delle patologie evolutive (MacNeill et al. 2021). Studiare l'età evolutiva con i rispettivi rischi è fondamentale per poter intervenire tempestivamente nell'insorgenza di uno sviluppo atipico (Pacheco et al., 2022).

1.2 ADHD

L'ADHD è un disturbo del neurosviluppo caratterizzato da disattenzione, iperattività e impulsività, con una prevalenza di circa l'8% nei bambini e negli adolescenti, con una prevalenza nei maschi rispetto alle femmine stimata tra 2:1 e 4:1 (Luyens et al., 2026). L'ADHD è un disturbo caratterizzato da un'elevata eterogeneità, per cui le manifestazioni cliniche variano da individuo a individuo, ritardando così la diagnosi di molti anni, portando l'età media di diagnosi a 12 anni. Presenta inoltre un'elevata comorbidità con altri disturbi come il disturbo del comportamento dirompente, i DSA e i disturbi della sfera emotiva, quali disturbi d'ansia, disturbi dell'umore e disturbi bipolari, depressione maggiore, nonché con alcune condizioni somatiche che aggravano la manifestazione sintomatica. La stima di individui con ADHD che presentano comorbidità con un'altra condizione è del 70-80% (Faraone et al., 2024). ADHD e DSA co-occorrono nel 31-45% dei casi, percentuale che suggerisce la presenza di fattori neuropsicologici e genetici condivisi che possono contribuire alla loro sovrapposizione clinica (Wilcox et al., 2023). I fattori di rischio che contribuiscono alla sintomatologia sono numerosi e includono in primo luogo la predisposizione genetica, i problemi durante lo sviluppo, come una maturazione anomala, la presenza di lesioni cerebrali e l'esposizione ambientale. In secondo luogo, una nascita prematura, l'esposizione materna al fumo, traumi, aromi e coloranti artificiali negli alimenti e l'esposizione a pesticidi e inquinanti sembrano aggravare il rischio della manifestazione dei sintomi (Yadav et al., 2021). L'ADHD è spesso caratterizzato anche da irritabilità, comportamenti dirompenti e/o ansia, soprattutto nei bambini in età infantile. Queste difficoltà possono perdurare per tutta la vita, causando una compromissione a livello sociale, lavorativo e interpersonale. Per questo motivo, gli individui con tale disturbo hanno un maggior rischio di sviluppare altre condizioni come l'abuso di sostanze, comportamenti antisociali o depressione (Koirala et al., 2024).

1.2.1 Neurobiologia dell'ADHD

L'ADHD presenta un'eziologia multifattoriale, frutto di complesse interazioni tra fattori genetici e ambientali. Di conseguenza, esistono diversi percorsi fisiopatologici coinvolti nel disturbo e, tra questi, la genetica rappresenta uno dei fattori principali. Nel corso degli anni, la letteratura ha approfondito in modo significativo questo aspetto. Grazie alle metanalisi sui

gemelli e agli studi familiari è emerso che il disturbo presenta un'ereditarietà di circa l'80% (Faraone et al., 2024). Inoltre, studi di associazione a livello genomico (GWAS)² hanno identificato 27 loci significativamente associati al disturbo, coinvolgendo circa 76 geni. Molti tra questi geni risultano implicati nei processi di sviluppo, nella formazione delle connessioni sinaptiche e nel funzionamento dei sistemi neurotrasmettitoriali, mostrando una forte associazione con i geni che regolano la trasmissione dopaminergica e serotoninergica, tra cui DRD4, DRD1B, SLC6A3, SLC6A4, GTR1B e SNAP25. Oltre a questi, sono stati studiati anche FOXP1 e FOXP2, geni associati ai disturbi del linguaggio e alle disabilità intellettive, e SORCS3, PTPRF e MEF2C, geni coinvolti nello sviluppo e nella densità sinaptica. Sono state studiate anche delle varianti genetiche rare, come le *copy number variants* (CNV)³ che sembrano essere coinvolte nella vulnerabilità del disturbo con alterazioni localizzate in regioni genomiche già associate ad altre condizioni del neurosviluppo (Boonchooduang et al., 2020; Faraone et al., 2024). Le aree corticali implicate sono la corteccia prefrontale dorsolaterale, la corteccia frontale inferiore e la corteccia parietale, associate alle funzioni esecutive, all'attenzione, al controllo motorio e alla regolazione emotiva (Yadav et al., 2021). Per quanto riguarda le strutture coinvolte, la letteratura evidenzia il coinvolgimento del nucleo accumbens, del nucleo caudato, del putamen, del talamo, dell'amigdala e dell'ippocampo, regioni associate ai circuiti del controllo esecutivo, della regolazione emotiva, della motivazione e dell'elaborazione della ricompensa (Yadav et al., 2021). Sul piano neurochimico, risultano alterati i sistemi dopaminergici e noradrenergici, meccanismi fondamentali per processi quali attenzione, apprendimento, motivazione e regolazione dell'umore (Yadav et al., 2021). Sono alterate anche diverse reti cerebrali come il *Default Mode Network* (DMN), coinvolto nei fenomeni di *mind wandering* (vagabondaggio mentale) (Koirala et al., 2024). Questa rete, normalmente attiva durante gli stati di riposo mentale, negli individui con ADHD tende ad attivarsi anche durante l'esecuzione dei compiti cognitivi, interferendo con i processi attentivi e favorendo distrazioni e cali dell'attenzione. Inoltre, sono coinvolti anche i circuiti frontostriatali, che collegano corteccia, striato e talamo e che svolgono un ruolo fondamentale nelle funzioni esecutive, nell'attenzione e nei processi di ricompensa, contribuendo al controllo cognitivo e comportamentale (Koirala et al., 2024). Anche da un

² GWAS: *genome-wide association study*, è un metodo di ricerca che esamina l'intero genoma su ampi campioni di persone al fine di individuare variazioni genetiche associate a patologie complesse (EUPATI Toolbox, s.d.)

³ La variazione del numero di copie fa riferimento alla variazione di uno specifico segmento del DNA (National Human Genome Research Institute, 2026).

punto di vista strutturale gli studi hanno documentato alterazioni negli individui con ADHD, perché essi mostrano una riduzione del volume cerebrale, in particolare della sostanza grigia e della sostanza bianca, principalmente nelle regioni frontali, nei gangli della base, nell'insula e nella corteccia orbito-frontale (Yadav et al., 2021). Dalle ricerche emerge anche che lo spessore della corteccia mostra un ritardo maturativo generale di circa 2-3 anni nelle regioni frontali e sensoriali, un'alterazione associata a una connettività meno efficiente. Complessivamente, questi dati confermano che, nel complesso, l'ADHD è associato a una costellazione di alterazioni dei sistemi cerebrali (Faraone et al., 2024). Come citato in precedenza, ci sono alterazioni anche a livello dei processi psicologici. Nel corso degli anni, la ricerca si è intensificata principalmente su quattro domini: la risposta alla ricompensa, l'attenzione, i livelli di attivazione (*arousal*) e le funzioni esecutive. L'alterazione del meccanismo di risposta alla ricompensa influenza il modo in cui i bambini rispondono alle ricompense e contribuisce a sintomi come l'impulsività e le difficoltà a ritardare la gratificazione, poiché tendono a preferire ricompense immediate. Questo comportamento è associato all'alterazione dopaminergica, responsabile dei processi di ricompensa e di motivazione. L'attenzione e i livelli di attivazione sono strettamente connessi. Con i livelli di attivazione si intende lo stato di attivazione neurofisiologica che regola la veglia e la vigilanza. Negli individui con ADHD, tale sistema risulta ipoattivato, con conseguenti difficoltà nel mantenimento dell'attenzione sostenuta e della vigilanza. In quest'ottica, i comportamenti iperattivi e la continua ricerca di stimoli potrebbero rappresentare strategie compensatorie di tale ipoattivazione. La disregolazione dell'*arousal* è stata inoltre associata a difficoltà di regolazione emotiva, a disturbi del sonno, ad alterazioni dell'appetito e alla disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Infine, per quanto riguarda la disfunzione delle funzioni esecutive in relazione all'ADHD, risultano alterati i processi di memoria di lavoro, il controllo inibitorio e attentivo, la flessibilità cognitiva e i comportamenti orientati all'obiettivo. Le persone con ADHD riportano una maggiore difficoltà nella pianificazione, nell'organizzazione e ovviamente nel mantenere l'attenzione (Koirala et al., 2024).

1.2.2 ADHD nel modello RDoC

L'ADHD, nei manuali diagnostici come il DSM-5 e l'ICD-11, è descritto come un disturbo caratterizzato da sintomi quali la disattenzione, l'iperattività e l'impulsività. Presentando un'estrema eterogeneità, non è possibile pensare a profili uniformi; bisogna invece

considerare quadri diagnostici molto diversi tra loro. L'RDoC si propone di farlo, superando i limiti della classificazione categoriale e spostando l'attenzione sui domini citati in precedenza, esaminandoli attraverso i livelli di analisi molecolari, genetici, cellulari, neurali e comportamentali. Risulta doveroso sottolineare che la Psicopatologia dello Sviluppo costituisce un paradigma teorico consolidato che, per diversi decenni, ha integrato modelli provenienti da diverse discipline, enfatizzando l'interazione tra i vari sistemi biologici, ambientali ed evolutivi. In questo spazio, il modello RDoC si colloca concettualmente in linea con l'approccio proposto, poiché entrambi mirano a superare l'approccio tradizionale. Questo approccio è coerente con il framework RDoC, poiché entrambi adottano una visione dimensionale e multilivello, particolarmente utile per comprendere l'ADHD come disturbo eterogeneo e in continua evoluzione nel tempo. Ne consegue che l'approccio integrato tra i due sistemi sia da privilegiare, specialmente nel campo dell'ADHD, che, come analizzato in precedenza, presenta un'alta eterogeneità clinica, traiettorie evolutive non lineari e una significativa variabilità, anche in termini di intensità di sintomi, intraindividuale e interindividuale (Musser & Raiker, 2019). In questa cornice, diventa quindi rilevante analizzare i principali domini RDoC implicati nell'ADHD che riflettono le aree di compromissione tipiche del disturbo. Questi includono i sistemi cognitivi, che comprendono i deficit di attenzione sostenuta, il controllo inibitorio e la memoria di lavoro visiva e verbale; i sistemi a valenza positiva, come l'alterata sensibilità alla ricompensa, i processi decisionali e la propensione al rischio; i sistemi di attivazione e regolazione dell'*arousal*; i sistemi sensomotori che includono le anomalie nel controllo oculomotorio e infine i processi sociali riguardanti la compromissione nel riconoscimento delle emozioni e nella Teoria della Mente (Knott e al., 2021). Si pone l'accento su due di questi domini: sistemi cognitivi e sistemi di valenza positiva, in particolare sulla memoria di lavoro e sull'anticipazione/ritardo/ricezione della ricompensa, perché vi sono diverse teorie che ipotizzano un ruolo fondamentale nell'ADHD (Faraone et al., 2024). Il dominio dei sistemi cognitivi coinvolge diversi processi esecutivi, tra cui la memoria di lavoro, intesa come sistema a capacità limitata deputato al mantenimento temporaneo di informazioni e al loro aggiornamento. Questa funzione, supportata dalle reti fronto-parietali e dalla corteccia prefrontale dorsolaterale, risulta compromessa nei soggetti con ADHD, in particolare in età infantile, il che spiegherebbe il deficit di attenzione (Kofler et al., 2020; Faraone et al., 2024). Parallelamente, secondo una prospettiva RDoC, il dominio dei sistemi di valenza positiva – processi associati a una disfunzione dei circuiti fronto-striatali e del sistema dopaminergico – si traduce in una maggiore sensibilità alla ricompensa immediata e alla difficoltà della gestione del ritardo

della ricompensa (Faraone et al., 2024; Sonuga-Barke et al., 2022). Nel complesso, tali evidenze mostrano una visione dimensionale e transdiagnostica dei deficit nell'ADHD.

CAPITOLO SECONDO

2.1 Asse intestino-cervello

La complessità eziologica dell'ADHD e l'eterogeneità delle sue manifestazioni cliniche hanno progressivamente orientato la ricerca verso l'identificazione di meccanismi biologici in grado di contribuire allo sviluppo del disturbo. Tra i fattori recentemente presi in esame, il microbiota intestinale rappresenta una delle aree di maggiore interesse, alla luce delle evidenze che ne suggeriscono un coinvolgimento nei processi neurobiologici, immunitari e metabolici associati al neurosviluppo. In questo contesto si inserisce l'asse intestino-cervello (*gut-brain axis*, GBA), una rete di comunicazione bidirezionale tra tratto gastrointestinale e sistema nervoso centrale. Inizialmente questa comunicazione interessava solo lo studio della funzione digestiva; studi più approfonditi hanno portato a comprenderne il potenziale (Cryan et al. 2019). La rete mette in comunicazione diverse aree del cervello implicate nella regolazione delle emozioni e nella cognizione, con aree intestinali che mediano nella funzione omeostatica del metabolismo dell'individuo integrando diverse tipologie di segnali metabolici, immunitari, endocrini e neurali (Khan et al., 2025). All'interno dell'asse intestino-cervello sono presenti quasi trilioni di microbi, oggi definiti come microbiota intestinale. La ricerca ha portato avanti vari studi, tra cui quello sui topi *germ-free* (GF), grazie al quale è stato dimostrato che il cervello è influenzato dal microbiota; altri studi sugli animali hanno mostrato che la somministrazione di specifici gruppi batterici ha causato alterazioni comportamentali. In ultima analisi, gli studi sull'uomo – sempre con una variante batterica – hanno confermato che questo avviene anche negli esseri umani. In seguito, la letteratura ha maggiormente indagato la forte correlazione tra cervello e intestino, alla luce dell'evidente riscontro dei suoi effetti. Grazie a questi studi, ad oggi si comprende molto di più quanto questa relazione sia essenziale poiché l'asse intestino-cervello si occupa di numerosi processi fondamentali come il funzionamento del sistema immunitario e del sistema nervoso enterico (SNE) (Khan et al., 2025). Pertanto, negli anni a seguire, l'asse intestino-cervello è stato oggetto di studio in relazione a svariate malattie sia correlate alla salute mentale che alla salute gastrointestinale (Cryan et al. 2019).

2.1.1 Vie di comunicazione tra intestino e sistema nervoso centrale

La comunicazione tra il cervello e l'intestino è un processo complesso che avviene in diversi modi.

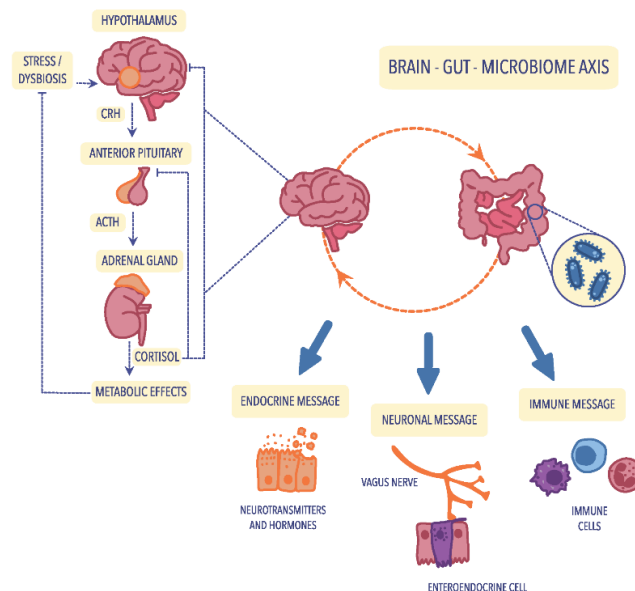


Figura 2. (Binkowska et al., 2022).

Nella Figura 2 sono illustrate le principali connessioni tra cervello e intestino, tra cui la via neuroanatomica, la via neuroendocrina e la via immunologica. Partendo dalla via neuroanatomica, è possibile distinguere due percorsi: il primo è costituito dal nervo vago e dal sistema nervoso autonomo (SNA), il secondo coinvolge il SNE. Il nervo vago innerva l'intero tratto digerente e contribuisce alla comunicazione con il cervello tramite la segnalazione anatomica. Il sistema nervoso enterico viene definito “cervello intestinale” perché è composto da una vasta rete di neuroni e neurotrasmettitori che agisce direttamente sulle funzioni intestinali, interagendo con il sistema immunitario e comunicando con il cervello tramite il nervo vago. Questi sistemi vengono attivati dalle sostanze prodotte dai microbi intestinali, che raccolgono informazioni e le trasmettono al cervello, influenzando la regolazione di determinate funzioni come l'appetito, le emozioni e la risposta allo stress. Quest'ultima è maggiormente regolata dalla via neuroendocrina, che comprende principalmente l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), regolato dai sistemi nervoso, endocrino e immunitario, e che svolge un ruolo chiave nella risposta allo stress. Il cortisolo rilasciato dall'asse HPA influenza, a sua volta, il sistema immunitario e la funzione intestinale. Ci sono prove numerose del fatto che vi è un'influenza reciproca, di seguito

menzionata: se da un lato lo sviluppo alterato dell'asse può causare alterazioni intestinali microbiche, dall'altro il microbiota partecipa alla modulazione della risposta allo stress, aumentando la permeabilità intestinale, causando disbiosi (Góralczyk-Bińkowska et al., 2022). Una risposta frequente allo stress, con livelli elevati di cortisolo, peggiora lo stato della barriera intestinale, rendendola più permeabile e consentendo l'ingresso di agenti patogeni. Si crea così un circolo vizioso: lo stress modifica il microbiota e aumenta la disbiosi; questa, a sua volta, aumenta la risposta allo stress (Kasarello et al., 2023). La via immunologica, invece, svolge un ruolo centrale nella risposta infiammatoria, attivando specifici recettori fondamentali per la difesa dell'organismo. Tuttavia, se questa risposta è eccessiva, può causare danni ai tessuti. In questo contesto, il microbiota contribuisce a regolare tale meccanismo. L'aumento della permeabilità intestinale consente il passaggio di batteri e tossine, attivando il sistema immunitario e aumentando la produzione di citochine proinfiammatorie. Queste citochine sono responsabili della risposta infiammatoria per difendere l'organismo da infezioni o danni, ma possono anche alterare il metabolismo del triptofano, un amminoacido essenziale precursore della serotonina, riducendone la produzione e peggiorando l'umore. Un ruolo altrettanto importante nella comunicazione intestino-cervello è svolto dai metaboliti batterici del microbiota, in particolare dagli acidi grassi a catena corta (SCFA), fondamentali per il corretto funzionamento dell'intestino. La loro carenza è associata ad alterazioni del sistema nervoso, tra cui disfunzioni dei neurotrasmettitori e un'alterazione del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF), una proteina essenziale per la plasticità neurale (Góralczyk-Bińkowska et al., 2022). Questo avviene anche tramite le cellule enteroendocrine (EEC), in grado di secernere molecole di segnalazione come GABA, serotonina (5-HT), melatonina e gli stessi SCFA, contribuendo a modulare la funzione cerebrale e il comportamento cognitivo (Zhang et al., 2021). Oltre ai neurotrasmettitori GABA e serotonina, le cellule enteroendocrine sintetizzano dopamina e noradrenalina in risposta ai peptidi intestinali e ai segnali provenienti dal microbiota intestinale, per regolare l'attività intestinale, l'assunzione e la secrezione di cibo. La serotonina svolge un ruolo fondamentale per l'intestino, poiché le cellule EEC ne sintetizzano quasi il 90%, ed è implicata nella regolazione del sistema immunitario, esercitando un effetto protettivo sulle cellule neuronali e mediando la comunicazione intestino-cervello. Gli acidi grassi a catena corta succinati, come butirrato, acetato e propionato, sono metaboliti microbici frutto dell'interazione tra microbiota e dieta. Svolgono un ruolo centrale nei meccanismi di modulazione immunitaria, esercitando numerosi effetti benefici attraverso l'asse intestino-cervello e stimolando la permeabilità della barriera

ematoencefalica, contribuendo a mantenerla integra. Sono anche coinvolti indirettamente sul SNC attraverso il nervo vago; ne influenzano la sintesi e i livelli dei neurotrasmettitori; sono in grado di influenzare e aumentare l'espressione di molecole coinvolte nei processi di apprendimento e memoria, tra cui il fattore di crescita nervoso (NGF); partecipano, infine, alla regolazione di diverse funzioni neuronali come l'appetito e il ritmo circadiano tramite recettori specifici (Kasarello et al., 2023).

2.2 Il microbiota intestinale

Il mondo è popolato da microbi che da sempre vivono nel corpo umano. Con il termine microbiota si indicano i microrganismi e i batteri che vivono all'interno di esso (Cryan et al., 2019). Si tratta di trilioni di microrganismi con cui l'essere umano, nel corso del tempo, si è coevoluto, una relazione che ha garantito la formazione dei complessi meccanismi presenti nell'organismo e la loro funzione (Kasarello et al., 2023). Diversamente dal genoma ereditario, il microbiota è decisamente dinamico e reattivo ai cambiamenti e agli stimoli esterni ed interni (Cryan et al., 2019). Per questo motivo, la flora intestinale viene considerata il secondo genoma del corpo umano, la cui composizione batterica è influenzata da fattori genetici, ambientali, alimentari e abitudini di vita che verranno approfonditi in seguito (Min et al., 2014). Il microbiota è costituito da diversi taxa microbici, tra cui batteri, archei, funghi, virus e protozoi, appartenenti a otto phyla: *Actinobacteria*, *Bacillota*, *Bacteroidota*, *Campylobacterota*, *Fusobacteriota*, *Proteobacteria*, *Thermodesulfobacteriota* e *Verrucomicrobiota* (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024). Il microbiota svolge un ruolo fondamentale per molte delle funzioni del corpo, tra cui la maturazione e lo sviluppo del sistema nervoso centrale (SNC), la regolazione dell'omeostasi intestinale e della risposta immunitaria, l'influenza sulla vascolarizzazione e sulle funzioni endocrine intestinali, la biosintesi di vitamine e neurotrasmettitori e il contributo ai processi cerebrali e comportamentali (Barrio et al., 2022). L'obiettivo della ricerca scientifica è comprendere in che modo il microbiota influenza lo sviluppo di alcune patologie, per allargare gli orizzonti della prevenzione, della diagnosi e del trattamento. Il recente interesse scientifico per il microbiota è notevolmente in evoluzione, alla luce delle scoperte riguardanti l'influenza sul benessere psicofisico degli organismi e sull'eziopatogenesi di alcune malattie (Mucci et al., 2022). I microrganismi che vivono nell'intestino svolgono un ruolo fondamentale per la salute. Durante la fermentazione dei carboidrati ingeriti, vengono prodotti gli SCFA, metaboliti che regolano la funzione cerebrale. Inoltre, influenzano la sintesi dei neurotrasmettitori, la neuroplasticità e la neuroinfiammazione. Tali metaboliti influenzano anche l'attività del sistema immunitario tramite la mediazione della produzione di citochine pro-infiammatorie e antinfiammatorie (Góralczyk-Bińkowska et al., 2022; Khan et al., 2025). Numerosi studi scientifici hanno dimostrato che il microbiota intestinale gioca un ruolo chiave in alcuni aspetti della salute cerebrale, poiché regola la risposta immunitaria, protegge dagli agenti patogeni e contribuisce alla produzione di nutrienti. Ne consegue che la salute cerebrale sia fortemente influenzata dal microbiota intestinale. Emergono prove, le

quali dimostrano come lo squilibrio microbiotico, in interazione con determinate situazioni ambientali, contribuisce alla patogenesi di condizioni immuno-mediate. Un esempio è la parete intestinale, che svolge una funzione protettiva nei confronti degli agenti patogeni. Tale funzione è influenzata dal microbiota intestinale: un'alterazione della sua composizione può compromettere la corretta regolazione della barriera intestinale. Di conseguenza, possono verificarsi alterazioni dell'ambiente intestinale che causano disbiosi batterica, portando, a sua volta, a una risposta infiammatoria sistemica. Un ambiente intestinale alterato può favorire la proliferazione di batteri patogeni, come l'*Escherichia coli*, causando, a cascata, risposte infiammatorie e disfunzioni organiche. Si è inoltre evidenziato che il microbiota influisce sulla fisiologia cerebrale, tra cui i meccanismi di sinaptogenesi, la regolazione dei fattori neurotrofici, come il fattore di crescita nervoso, e quella dei neurotrasmettitori. Si può assumere che il microbiota non si occupi solo di digestione o di attività relative all'intestino, ma contribuisce enormemente al funzionamento cerebrale e neurochimico (Zhang et al., 2021). Il microbiota svolge anche funzioni di tipo immunitario e metabolico. I microrganismi partecipano attivamente all'assorbimento di nutrienti essenziali quali lipidi, aminoacidi, vitamine e SCFA. Sono coinvolti anche nei processi di prevenzione delle infezioni batteriche patogene. Una molecola chiave, chiamata «*quorum sensing*» (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024), funge da elemento principale della segnalazione interbatterica, contribuendo all'omeostasi. È stata anche ben documentata la relazione profonda tra il microbioma e l'influenza esercitata dal SNC. Un corretto funzionamento del cervello è strettamente associato a un microbiota sano ed efficiente; per questo motivo risulta importante prevenire condizioni di squilibrio, come la disbiosi intestinale. Per evidenziare questo concetto, Nakhal e colleghi (2024) hanno discusso le relazioni bidirezionali tra l'asse microbiota-intestino-cervello e i disturbi neurologici. L'obiettivo della loro revisione è fornire una visione completa di come questo processo possa contribuire alla comprensione eziologica.

Gli autori hanno studiato diversi disturbi neurologici, tra cui le disabilità dello sviluppo, i disturbi metabolici, le malattie neurodegenerative, le malattie del sistema nervoso immunomediato, i disturbi neurologici non trasmissibili e i disturbi mentali. In questa sede, la lente verrà posta solo su alcuni di questi disturbi. Tra le disabilità dello sviluppo rientrano la sindrome di Rett, l'ASD e l'ADHD. Nel primo caso, è stato osservato che nella sindrome di Rett – una malattia neuroevolutiva legata al cromosoma X, molto rara – vi fosse un'alterazione della composizione del microbiota intestinale rispetto a quella dei bambini di

controllo. Anche nell'ASD è stata rilevata un'alterazione del microbiota; nello specifico, si parla di sintomi di disbiosi – che indicano l'alterazione dell'equilibrio della flora batterica intestinale – che portano all'aumento di batteri patogeni e alla riduzione dei batteri benefici, causando maggiore infiammazione, un'alterata produzione di neurotrasmettitori e un aumento della permeabilità intestinale, influenzando così il comportamento e le emozioni. Il microbiota intestinale è coinvolto anche nell'ADHD attraverso l'asse intestino-cervello, contribuendo all'aumento della neuroinfiammazione e dello stress ossidativo, interferendo con la secrezione di neurotrasmettitori – quali GABA, serotonina e dopamina – e con il metabolismo del triptofano. Questa revisione approfondisce innumerevoli malattie neurologiche, tra cui l'Alzheimer, la malattia di Parkinson, la Corea di Huntington, la sclerosi multipla, la malattia da prioni, la malattia di Wilson, la depressione e la schizofrenia. In ogni disturbo è stata riscontrata la disbiosi intestinale, che compromette la permeabilità della barriera intestinale, aumenta l'infiammazione e, di conseguenza, favorisce il passaggio di molecole dannose al cervello, contribuendo ad aumentare i livelli di neurodegenerazione e di stress ossidativo. Per l'appunto, in quasi tutte queste malattie si osserva una riduzione di batteri benefici e un aumento di quelli pro-infiammatori. Nella revisione si suggerisce che intervenire sul microbiota possa migliorare la funzione cerebrale sia in ambito preventivo sia in sede patologica (Nakhal et al., 2024).

2.2.1 Fattori che influenzano il microbiota intestinale

La comunicazione tra tratto gastrointestinale e SNC è presente sin dai primi momenti della vita intrauterina ed è influenzata da fattori esterni e interni, come l'ambiente uterino, la tipologia del parto, la prematurità, l'allattamento al seno, le abitudini della madre, le condizioni di vita, l'alimentazione, lo stress e l'assunzione o meno di farmaci (Góralczyk-Bińkowska et al., 2022). Analizzando punto per punto, il fattore critico primario è la modalità del parto, ovvero tra parto vaginale e parto cesareo. Tramite il contatto con la flora vaginale, il bambino acquisisce microbi materni benefici che favoriscono la produzione di metaboliti essenziali, tra cui gli SCFA citati sopra, i quali esercitano proprietà antinfiammatorie e contribuiscono al mantenimento della permeabilità della barriera intestinale. Attraverso il parto cesareo, invece, vi è una minore colonizzazione da parte di microbi essenziali, poiché il bambino entra in contatto con l'ambiente ospedaliero, il che può favorire la presenza di batteri potenzialmente pro-infiammatori e quindi una possibile disfunzione della barriera

intestinale. Inoltre, ricoprendo un ruolo importante anche per lo sviluppo di un buon sistema immunitario, la mancata esposizione microbica durante il parto cesareo può influenzare una maturazione alterata o ritardata di questo. Tali cambiamenti possono influenzare direttamente la produzione di neurotrasmettitori e lo sviluppo del sistema nervoso, causando una maggiore sensibilità alle infezioni e un aumento del rischio di sviluppare malattie autoimmuni in età adulta. Infatti, le evidenze scientifiche indicano che l'infiammazione e la disbiosi influenzano lo sviluppo cerebrale aumentando il rischio di sviluppare ASD e ADHD (Nakhal et al., 2024). Per quanto riguarda la prematurità dei bambini, invece, è stato notato che, in tal caso, vi è una minore presenza di determinati batteri dovuta alla nascita anticipata, e vi è la possibilità che il sistema immunitario non si sia sviluppato completamente, comportando la probabilità di sviluppare malattie (Cong et al., 2016). Inoltre, lo stress durante la gravidanza può alterare la composizione microbica vaginale, il che potrebbe influenzare la composizione del microbiota del neonato nato con parto vaginale. I microbi che colonizzano l'intestino del bambino svolgeranno una serie di funzioni critiche, tra cui quelle immunitarie, metaboliche e comportamentali (Jašarević et al., 2015). Lo stress, oltre a incidere sulla gravidanza, è correlato anche alla composizione del microbiota intestinale, poiché provoca una drastica diminuzione di microbi fondamentali. È già noto che lo stress ha un forte impatto sul rischio di sviluppare malattie fisiche o mentali (Góralczyk-Bińkowska et al., 2022). Vi è poi un'ulteriore influenza rappresentata dall'assunzione di farmaci, che incide profondamente sullo sviluppo del microbiota e può determinare alterazioni della flora intestinale, soprattutto nei neonati pretermine ricoverati in terapia intensiva. È stato dimostrato che gli antibiotici provocano disbiosi e aumentano la quantità di microrganismi patogeni e dannosi (Cong et al. 2016). I fattori che influenzano la vita dell'individuo e la composizione del microbiota al di fuori della vita intrauterina sono principalmente l'alimentazione, l'esercizio fisico e l'ambiente. Tra questi, l'alimentazione rappresenta un elemento centrale che influenza e modella la sua composizione e le sue attività. Agisce sin dalla nascita attraverso il latte materno, ricco di probiotici e prebiotici, fondamentali contro i batteri patogeni (Cong et al. 2016). Esaminando brevemente le diverse tipologie di dieta, si osserva che la dieta occidentale è stata associata a condizioni patologiche e disturbi metabolici, caratterizzata da un notevole consumo di zuccheri, grassi e sale, oltre che di prodotti di origine animale come carne e formaggio. Questo regime alimentare incide profondamente sulla composizione del microbiota, riducendone la diversità. La dieta mediterranea, invece, sembra offrire maggiori benefici, poiché è composta soprattutto da cereali, legumi, frutta secca, frutta e verdura, con un consumo moderato di

carne e pesce. Gli studi hanno dimostrato che adottare questo regime alimentare può ridurre l'incidenza di disturbi neurodegenerativi, psichiatrici e malattie cardiovascolari. È associata a una minore concentrazione di molecole pro-infiammatorie nel sangue e a una riduzione delle tossine intestinali. Infine, anche la dieta chetogenica è stata presa in esame. Si tratta di una strategia alimentare a basso contenuto di carboidrati e ad alto contenuto di grassi. Tale dieta si basa sul principio secondo cui ridurre gli zuccheri porta l'organismo a bruciare le riserve di grassi per produrre energia, processo che riduce lo stress ossidativo e aumenta i livelli di neurotrasmettitori come glutammato, GABA e monoammine – serotonina, dopamina, noradrenalina e adrenalina (Cryan et al., 2019). Un ulteriore fattore che incide sulla composizione del microbiota è rappresentato dall'attività fisica. Negli ultimi anni sono state condotte diverse ricerche sui possibili effetti benefici dell'esercizio fisico sul microbiota intestinale. Non si hanno risultati certi e chiari circa le modalità; tuttavia, numerosi ricercatori hanno suggerito che l'esercizio fisico interviene sull'espressione genica favorendo lo sviluppo di profili antinfiammatori e antiossidanti, migliorando la funzione protettiva circa le malattie infiammatorie (Holland et al., 2015). Min e colleghi, nel 2024, hanno svolto un'importante revisione sistematica su più di 25 studi che hanno affrontato il tema dell'esercizio fisico e gli effetti sul microbiota intestinale. Hanno dichiarato che l'esercizio fisico regolare è effettivamente associato a un miglioramento del funzionamento del microbiota intestinale, poiché aumenta la diversità batterica, favorisce la produzione di alcuni batteri benefici, gli SCFA, e riduce la presenza di batteri considerati patogeni. Chiaramente questi effetti variano dal tipo di esercizio che si svolge e dallo stile di vita e di alimentazione che le persone seguono (Min et al., 2024). Un'altra importante revisione, condotta da Varghese e colleghi (2024), sottolinea che l'influenza è reciproca: l'esercizio fisico promuove la produzione di batteri benefici, mentre, a sua volta, un microbiota intestinale sano può influenzare le prestazioni sportive (Varghese et al., 2024). Al contrario, è stato approfondito anche il tema della sedentarietà per esaminare le differenze tra gli individui. Purtroppo, ci sono pochi dati affidabili, anche perché la letteratura che ha analizzato il tema non ha considerato fattori confondenti come la dieta. Non è quindi possibile trarre conclusioni solide riguardo la sedentarietà, anche se è stato evidenziato che quest'ultima è associata ad una minore produzione di diversità microbica con un aumento di batteri potenzialmente patogeni (Pérez-Prieto et al., 2024). Tra i fattori ambientali “esterni” si intendono tutti gli ambienti con cui il bambino entra in contatto, dall'ambiente ospedaliero a quello familiare. La colonizzazione microbica intestinale è determinante nei primi anni

di vita, poiché influisce fortemente sullo sviluppo del sistema immunitario e sull'ambiente che lo caratterizza (Cong et al. 2016).

2.2.2 Sviluppo del microbiota intestinale nel corso della vita

Come emerso in precedenza, l'essere umano e il microbiota si sono coevoluti nel corso degli anni: una relazione costantemente dinamica e mai statica, in continuo cambiamento. Ampliando la prospettiva, è possibile osservare le variazioni del microbiota durante tutto l'arco di vita (Cryan et al. 2019). Il microbiota neonatale è estremamente diversificato e vulnerabile agli effetti ambientali. Durante la prima infanzia, fino ai cinque anni di età, la composizione batterica si modifica e la sua diversità inizia a diminuire fino ai dodici anni, quando tende a stabilizzarsi in una configurazione che perdurerà nell'età adulta. Nell'età avanzata, invece, il microbiota torna a mostrare instabilità sia nella composizione sia nella diversità microbica (Lynch & Pedersen, 2016). Infanzia e vecchiaia rappresentano due momenti importanti in cui il microbiota risulta particolarmente sensibile alle variazioni ambientali, suggerendo che i periodi biologici sensibili del microbiota siano parallelamente connessi a quelli dell'essere umano (Cryan et al. 2019).

Primi anni di vita

Sono già stati trattati alcuni fattori fondamentali per lo sviluppo di un microbiota sano, tra cui le modalità di gravidanza e l'allattamento al seno. È difficile dire che cosa determini e costituisca un microbiota sano lungo l'arco della vita. Nonostante ciò, è risaputo che il microbiota segue le traiettorie evolutive dello sviluppo, modellandosi costantemente, ad esempio, attraverso l'allattamento, lo svezzamento e, successivamente, lo stile di vita e l'alimentazione del bambino. La letteratura ha evidenziato correlazioni tra la composizione del microbiota infantile, il temperamento comportamentale e, in generale, il funzionamento cognitivo. Le ricerche hanno inoltre rinvenuto la correlazione tra l'uso di probiotici nei bambini a rischio e la diminuzione di tale rischio per l'ASD, l'ADHD e dei disturbi gastrointestinali (Cryan et al. 2019). I primi anni di vita del bambino sono fondamentali per lo sviluppo di un microbiota sano. Studi longitudinali con bambini sotto i tre anni hanno rilevato che la composizione del microbiota si struttura prevalentemente nella prima infanzia fino a raggiungere una composizione più stabile che perdura durante l'età adulta (Derrien et al., 2019). In questi primi anni di vita, molto più che nei successivi, la formazione del

microbiota determina il funzionamento della barriera intestinale e del sistema immunitario, nonché la capacità protettiva contro gli agenti patogeni. Il latte materno svolge un ruolo determinante, essendo ricco di oligosaccaridi (HMO) e probiotici che favoriscono lo sviluppo dei bifidobatteri, batteri appartenenti al genere *Bifidobacterium*, responsabili della salute del bambino nei primi anni di vita. I bifidobatteri promuovono la produzione di acido acetico e acido lattico, metaboliti che contrastano gli agenti patogeni intestinali e favoriscono uno sviluppo sano. Diversi studi hanno dimostrato come una ridotta presenza di bifidobatteri sia associata a un maggiore rischio di sviluppare asma, allergie e malattie autoimmuni rispetto a individui con una maggiore quantità di tali batteri, nei quali si osserva una migliore risposta immunitaria (Turroni et al., 2022).

Adolescenza

È superfluo sottolineare il grande cambiamento che un individuo vive durante l'adolescenza, rappresenta una finestra critica per uno sviluppo ottimale. Oltre ai noti cambiamenti ormonali, l'adolescenza è caratterizzata da neuroplasticità, come la potatura sinaptica e la connettività cerebrale, e da cambiamenti delle abitudini di vita in termini di alimentazione e igiene del sonno, nonché da una possibile esposizione al fumo, alle droghe e all'alcol. Questi fenomeni influenzano in modo determinante lo sviluppo della cognizione e del comportamento, nonché la possibilità di sviluppare disturbi neuropatologici. Alla luce di questi cambiamenti, risulta coinvolto anche l'asse microbiota-intestino-cervello. Gli studi si sono soffermati su questi cambiamenti per poter comprendere meglio cosa avviene per poter intervenire e aiutare gli adolescenti (Cryan et al. 2019). Uno studio del 2025 ha analizzato il microbioma fecale di 167 adolescenti tra gli 11 e i 14 anni, seguendoli sin dalla gravidanza delle madri. Hanno analizzato il sequenziamento metagenomico *shotgun*, una tecnica avanzata che consente di studiare con precisione i batteri presenti nell'intestino, tenendo conto di diversi fattori, tra cui la modalità del parto, l'allattamento, l'esposizione ambientale, l'esposizione al fumo, la dieta, la pubertà, gli ormoni sessuali, il reddito familiare, l'indice di massa corporea (BMI) e l'uso di antibiotici. Lo studio ha riportato che ciascuno di questi fattori ha determinato cambiamenti nel microbiota. Ragazzi nati con parto vaginale, allattati al seno, con poca esposizione al fumo, nati in un paese in via di sviluppo, in una famiglia con buon reddito familiare, con minore quantità di uso di antibiotici e con una dieta più ricca di fibre e vegetali riportano una maggiore diversità nei microrganismi intestinali rispetto a ragazzi esposti anche solo a pochi dei fattori appena citati (Laue et al., 2025).

Invecchiamento

Anche in questo caso non servono specifiche sull'argomento. L'invecchiamento è un periodo accompagnato da diversi e drastici cambiamenti, che spaziano dal livello genetico-cellulare a quello cognitivo e fisico. Chiaramente, essendoci una stretta relazione con il microbiota, anche questo cambia con l'età, poiché il microbiota comincia a deteriorarsi. La diversità dei batteri cambia, oltre a un cambiamento dell'equilibrio microbico, connesso all'aumento dei disturbi legati all'età. Gli studi che hanno approfondito questo tema chiariscono che, con l'invecchiamento, molti batteri definiti "protettivi" diminuiscono; tra questi figurano i batteri che producono butirrato, un acido grasso a catena corta con importanti proprietà antinfiammatorie. Molti batteri vengono persi; altri vengono presi, ovvero i batteri antagonisti, microrganismi potenzialmente dannosi che favoriscono l'infiammazione, la neuroinfiammazione e l'insulino-resistenza, oltre ad aumentare il rischio cardiovascolare. Il gruppo di batteri sani coinvolti nell'invecchiamento sano è composto da *Akkermansia muciniphila*, *Christensenellaceae*, *Butyricimonas*, *Odoribacter* e *Oscillospira*, che agiscono sulla barriera intestinale, riducendo l'infiammazione e sostenendo la produzione di metaboliti benefici. Un ruolo importante lo svolge la dieta. La ricerca ha appurato, tramite gli studi sui centenari longevi, come una dieta sana ricca di cereali integrali, legumi, verdura, frutta, olio d'oliva, pesce e alimenti fermentati porti importanti benefici in termini di quantità dei batteri benefici e riduzione di quelli patogeni (Ghosh et al., 2022). Lo stile di vita precedente all'anzianità influenza fortemente l'esito, in particolare le abitudini alimentari, l'assunzione di farmaci e l'attività fisica. In questo caso si aumenta la disponibilità dei batteri che contrastano l'*inflammaging* – l'infiammazione legata all'invecchiamento. Inoltre, il microbiota intestinale è coinvolto nel sistema immunitario, che, come gli altri processi, tende a perdere efficacia con l'avanzare dell'età, poiché la disbiosi riduce i meccanismi di controllo dell'infiammazione. È stato osservato che, all'aumentare delle sostanze dannose che favoriscono la neurodegenerazione, l'aterosclerosi e la disfunzione mitocondriale, il microbiota in equilibrio, producendo SCFA, continua a proteggere i mitocondri, riducendo lo stress ossidativo. Nei centenari, un microbiota sano ha la capacità di degradare le sostanze nocive e produrre batteri protettivi (Ticinesi et al., 2026).

2.3 Disbiosi intestinale

La condizione di equilibrio della flora intestinale è detta eubiosi, mentre l'alterazione della sua composizione è detta disbiosi. Questa può verificarsi quando l'equilibrio intestinale viene alterato dalla presenza di batteri patogeni o quando la barriera intestinale è compromessa. Sono stati analizzati i fattori che determinano la composizione del microbiota e ne influenzano il funzionamento nel corso della vita. L'esposizione ambientale all'inquinamento, ai cibi processati, l'uso eccessivo di antibiotici, lo stress, uno stile di vita non sano in generale ne condizionano la composizione, alterando la flora batterica. Quest'alterazione è caratterizzata dalla perdita di batteri benefici e protettivi, da un'eccessiva presenza di batteri patogeni e nocivi e da una diminuzione della diversità batterica. Si è parlato del ruolo del microbiota nello sviluppo del SNC e di come comunichi con l'organismo ospite attraverso numerose vie endocrine, neurali e immunitarie. Viene da sé che, se la flora batterica è alterata, si verificherà un impatto su tutti questi sistemi: sulla produzione di molecole neuroattive, come serotonina, GABA e acetilcolina, che partecipano alla regolazione del sonno, dell'umore e del comportamento; sul metabolismo del triptofano; e sulla produzione degli SCFA (Ahmed et al., 2024). La disbiosi può anche provocare il fenomeno chiamato *leaky gut*, che indica un'alterazione della permeabilità della barriera intestinale, consentendo il passaggio di tossine nel sangue, come i lipopolisaccaridi (LPS) e le citochine infiammatorie, e attivando la risposta immunitaria e l'infiammazione (Aburto & Cryan, 2024).

2.3.1 Ruolo del microbiota nel trattamento delle malattie

Considerata la pluralità delle funzioni del microbiota e la sua centralità nel mantenimento di uno stato di salute, la ricerca ha indagato il suo coinvolgimento nelle malattie infiammatorie, autoimmuni, neurologiche, psichiatriche e cardiovascolari (Lynch & Pedersen, 2016). Barrio e colleghi (2022) hanno condotto una revisione sistemica di 17 articoli pubblicati dopo il 2019 per indagare questo aspetto. Hanno effettivamente rilevato che la disbiosi intestinale è un fattore predittivo dell'insorgenza di patologie. Alcune di queste sono già state menzionate sopra, tra cui l'Alzheimer, la malattia di Parkinson, la Corea di Huntington, la sclerosi multipla, la malattia da prioni, la malattia di Wilson, la depressione, la schizofrenia, l'ADHD e l'ASD. I microrganismi che popolano la flora intestinale garantiscono il metabolismo e

l'omeostasi dell'intero organismo attraverso diverse funzioni già citate, tra cui il mantenimento della barriera intestinale e la risposta infiammatoria. È già stato menzionato che un'alterazione della flora intestinale può determinare la disbiosi, a sua volta associata a diverse malattie intestinali; evidenze scientifiche recenti hanno suggerito un coinvolgimento della disbiosi nella patogenesi dell'ASD, dell'ansia e di altre malattie neurodegenerative. Spostando quindi il focus su queste ultime, risulta necessario prestare attenzione all'associazione tra l'alterazione del microbiota e i disturbi cognitivi e neurologici. La connessione di base si trova sull'asse intestino-cervello, già analizzato in questa sede. È stato riportato che vi sia un'influenza bidirezionale e chiarito come i sistemi si influenzino a vicenda. Non è più possibile pensare l'essere umano come diviso tra mente e corpo, tra lo psichico e il somatico. Spesso c'è un comune denominatore in ogni alterazione dell'equilibrio. Non si hanno ancora dati certi e non sono ancora del tutto chiare le modalità precise con cui il microbiota influenzi tali patologie, ma è stato ben dimostrato che la disbiosi intestinale contribuisce alla disfunzione cerebrale, provocando una risposta infiammatoria dell'organismo. Questo è un processo naturale e fisiologico che l'organismo mette in atto per difendersi e riequilibrare i sistemi. Il punto centrale riguarda la frequenza e la tipologia di tale processo nel tempo, trattandosi di un fenomeno cumulativo. La disbiosi ha effetti a lungo termine sull'organismo e può, insieme ad altri fattori, causare l'insorgenza di un disturbo anche dopo anni. Non è l'unico, ma è un fattore predominante; è oltretutto qualcosa che spesso è evidente, quindi manifesto, non latente come può essere una predisposizione genetica. Per quanto riguarda l'Alzheimer, si pensa che l'interazione tra disbiosi intestinale e fattori genetici sia alla base della patogenesi della malattia (Barrio et al., 2022). Inoltre, il microbiota svolge un ruolo chiave nell'infiammazione e nello stress ossidativo, due processi alla base dell'Alzheimer, nei quali si riscontra una riduzione dei batteri benefici intestinali che agiscono protettivamente nei confronti di tali meccanismi (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024). Per il Parkinson, invece, hanno notato come i sintomi gastrointestinali possano anticipare l'insorgenza dei sintomi cognitivi e motori di alcuni anni (Barrio et al., 2022). Nei pazienti con autismo si osserva un'alterazione dei metaboliti intestinali che sembrano influenzare la serotonina (Ahmed et al., 2024) e il GABA, producendo metaboliti tossici che contribuiscono alla manifestazione dei sintomi comportamentali (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024). Infine, per quanto riguarda l'ADHD, è stata trovata la carenza di minerali essenziali quali ferro, zinco e magnesio, e questo suggerisce che lo stile alimentare svolga un ruolo fondamentale nella composizione del microbiota intestinale (Barrio et al., 2022). Altri studi hanno studiato anche la correlazione con altri disturbi psichiatrici come il disturbo bipolare,

i cui risultati hanno dimostrato che i pazienti presentano batteri alterati in relazione a infiammazione, metabolismo e umore, e la depressione maggiore in cui l'infiammazione è alla base del disturbo ed è stata anche collegata all'alterazione della barriera intestinale, oltre ad aver riscontrato variazione nei batteri protettivi e nella produzione di SCFA (Ahmed et al., 2024). Nelle conclusioni di questi studi, gli autori dichiarano che le condizioni di disbiosi analizzate portano ad un aumento dei batteri pro-infiammatori e una riduzione di quelli antinfiammatori (Barrio et al., 2022; Ahmed et al., 2024). I risultati da loro riportati sembrano favorevoli a una maggiore comprensione, anche se è chiaramente necessaria ulteriore ricerca al riguardo per avere più evidenze scientifiche alla mano. Lo studio più approfondito del microbiota, del suo funzionamento e del suo coinvolgimento nell'organismo rappresenta un campo fertile che può offrire spunti di riflessione per la prevenzione e il trattamento. L'obiettivo futuro deve essere indagare sempre di più la stretta relazione tra tutti i meccanismi organici per poter indagare al meglio i meccanismi patogenetici delle patologie neuropsichiatriche e neurologiche (Barrio et al. 2022). Ad oggi esistono diversi progetti internazionali di ricerca che studiano il microbioma umano. Tra questi sono presenti l'*Human Microbiome Project* (HMP) e il *Metagenomics of the Human Intestinal Tract* (MetaHIT). Il primo studia le diverse comunità microbiche del corpo umano e il ruolo che svolgono nella salute e nella malattia. Ha l'obiettivo di dimostrare la funzione e l'influenza del microbiota su vari aspetti, tra cui lo sviluppo, l'immunità e la nutrizione (National Institutes of Health, n.d.). Il secondo, invece, è un progetto volto a catalogare i geni e i microbi presenti nell'intestino, basato sul sequenziamento metagenomico (Gut Microbiota for Health, n.d.).

2.3.2 Ruolo della disbiosi nell'ADHD

Numerose indagini condotte sull'ADHD hanno evidenziato che l'asse microbiota-intestino-cervello svolge un ruolo significativo. L'interesse è nato dalla presenza di complicanze gastrointestinali, quali stitichezza, incontinenza fecale, dolore addominale e allergie alimentari, nei soggetti con ADHD. La letteratura suggerisce che questi ultimi risultino influenzati dal microbiota intestinale (Wang et al., 2022). Nello specifico, come già discusso in precedenza, alterazioni del microbiota durante i primi anni di vita potrebbero influenzare i processi neuroevolutivi e contribuire alla manifestazione dell'ADHD, quali il tipo di parto, la salute materna, l'ambiente, la dieta e l'esposizione a medicinali (Boonchooduang et al.,

2020). Per indagare meglio l'aspetto nutrizionale nei soggetti con ADHD, Del-Ponte e colleghi (2019) hanno condotto una revisione sistematica e una metanalisi, in cui sono stati analizzati numerosi studi che hanno esaminato i modelli alimentari degli individui con diagnosi di ADHD. È stato riscontrato che un'alimentazione scorretta, ricca di zuccheri raffinati e grassi saturi, aumenta il rischio di sviluppare l'ADHD nei soggetti a rischio; viceversa, una dieta sana, caratterizzata da un elevato consumo di cereali integrali, frutta e verdura, sembra svolgere un ruolo protettivo nei confronti dell'iperattività e della comparsa dell'ADHD. Sebbene non si possa affermare che la dieta rappresenti un fattore causale diretto – dal momento che non sono stati ancora chiariti i meccanismi che collegano la dieta all'eziologia dell'ADHD – la letteratura concorda nel ritenere che essa eserciti un'influenza significativa sul disturbo (Del-Ponte et al., 2019). In merito all'esposizione dei medicinali, studi condotti sia su animali che su esseri umani convergono sul fatto che la somministrazione di antibiotici possa influenzare lo sviluppo neurologico, sia quando avviene durante la gravidanza sia quando interessa direttamente il bambino nei primi anni di vita. La revisione di Otten e colleghi (2022) ha analizzato più di 100 articoli che esaminano gli effetti dell'uso precoce di antibiotici nei periodi prenatale e postnatale. I risultati mostrano che l'esposizione prenatale, attraverso la somministrazione di antibiotici durante la gravidanza, è associata a un aumento del rischio di sviluppare ADHD, mentre l'esposizione postnatale non mostra un'associazione diretta. In ogni caso, è noto che gli antibiotici alterano il microbiota e la disbiosi è presente nell'ADHD; tuttavia, non è possibile stabilire con certezza la correlazione causale (Otten et al., 2022). Ad oggi, i dati disponibili sull'influenza del microbiota nell'ADHD sono limitati, sebbene in rapido aumento. La metodologia più utilizzata è il sequenziamento dell'rRNA 16s per analizzare le comunità batteriche. I dati ottenuti da queste analisi documentano il ruolo del microbiota nella fisiopatologia dell'ADHD. Nella revisione di Luyens e colleghi (2026), sono stati comparati diversi studi su soggetti con ADHD e controlli sani. È stato evidenziato che esistono indizi promettenti sul ruolo della disbiosi, a partire dall'analisi delle alterazioni della composizione del microbiota, in particolare nei phyla *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. I risultati sono inconsistenti, poiché in alcuni studi i batteri sembrano aumentati nei soggetti con ADHD e in altri diminuiti; pertanto, non è stato possibile individuare un pattern microbiotico generale. Nella revisione sono stati presi in esame anche studi che hanno analizzato la diversità alfa – intesa come varietà e ricchezza dei microrganismi presenti in un singolo individuo – risultata minore nei soggetti con ADHD rispetto ai soggetti di controllo. Questa riduzione della diversità è spesso associata all'infiammazione, a una minore capacità di adattamento del

microbiota e ad alterazioni immunitarie e metaboliche. Inoltre, essa è spesso associata a una maggiore gravità dei sintomi di iperattività e impulsività. La revisione sottolinea come il microbiota sembri modulare la produzione di neurotrasmettitori, la regolazione dopaminergica, la permeabilità intestinale e i processi neuroinfiammatori. In conclusione, gli autori dichiarano che il microbiota rappresenta un campo promettente per lo studio della fisiopatologia dell'ADHD e offre spunti utili di ricerca sia per l'individuazione di biomarcatori sia per lo sviluppo di trattamenti (Luyens et al., 2026). Merita attenzione il tema della neuroinfiammazione, poiché nell'ADHD si osserva frequentemente un aumento di citochine pro-infiammatorie, quali il fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , l'interleuchina (IL)-6 e l'IL-8, accompagnato da una riduzione di citochine antinfiammatorie (IL-10), il che indica un quadro di infiammazione sistemica cronica. Inoltre, nei soggetti con ADHD sono stati rilevati livelli elevati di stress ossidativo, dovuti a uno squilibrio tra le sostanze dannose, come i radicali liberi, e gli antiossidanti, responsabili della loro eliminazione. Tali processi possono causare danni neurali, alterazioni della microglia e cambiamenti nella corteccia prefrontale e nei circuiti dopaminergici (Lewis et al., 2025). Alla luce di queste premesse, si possono analizzare i sistemi microbici ipotizzati come coinvolti nella disbiosi associata all'ADHD: la via del nervo vago, le vie immunitarie e la via metabolica. In primo luogo, il microbiota e il nervo vago comunicano tramite segnali chimici che, attraverso le fibre afferenti vagali, raggiungono il cervello. Nell'ADHD è stato riportato un tono vagale alterato, suggerendo una possibile disfunzione nella regolazione parasimpatica di tale comunicazione. Quest'alterazione, si ipotizza, possa contribuire alle modificazioni dei circuiti attentivi e ai processi di regolazione comportamentale. In secondo luogo, il microbiota comunica con il sistema immunitario. In caso di disbiosi, la permeabilità della barriera intestinale può alterarsi, favorendo il passaggio di molecole infiammatorie e attivando la risposta immunitaria. Come citato poc'anzi, i soggetti con ADHD presentano un maggior numero di citochine pro-infiammatorie, che alterano la barriera ematoencefalica e perpetuano la neuroinfiammazione, condizione che contribuisce alle alterazioni cognitive e comportamentali osservate nell'ADHD. Da ultimo, la via metabolica. Alcuni batteri sono in grado di sintetizzare neurotrasmettitori, come dopamina, serotonina e GABA, e diversi metaboliti, tra cui la vitamina B6 e gli SCFA. Sebbene non vi siano prove certe che tali neurotrasmettitori attraversino la barriera ematoencefalica, è noto che possono aumentare la disponibilità di triptofano, precursore della serotonina, che è responsabile della regolazione dell'umore, dell'attenzione e dell'impulsività. Inoltre, le alterazioni della vitamina B6 e dei livelli di SCFA sono associate a cambiamenti dell'attività neurocomportamentale. Questo

sottolinea un possibile ruolo nella fisiopatologia dell'ADHD. Tali osservazioni suggeriscono che il microbiota, pur non intervenendo direttamente sul SNC, possa influenzarlo attraverso meccanismi di mediazione chimica e vie metaboliche (Boonchooduang et al., 2020). Nonostante numerosi studi, le conoscenze attualmente disponibili non permettono di mappare con precisione l'eziologia sottostante i disturbi o in questo caso l'ADHD: l'eterogeneità clinica è elevata e i fattori confondenti sono molteplici.

CAPITOLO TERZO

Studio sperimentale

Ipotesi e obiettivi dello studio

Alla luce delle evidenze presentate nei capitoli precedenti, emerge la necessità di adottare una prospettiva dimensionale e transdiagnostica nello studio dei fattori di rischio associati ai DNN. Come discusso nel framework RDoC, la comprensione delle traiettorie evolutive atipiche richiede l'analisi dei processi e dei meccanismi sottostanti ai disturbi, anziché il riferimento esclusivo alle categorie diagnostiche tradizionali. Tale approccio risulta particolarmente rilevante alla luce dell'elevata comorbidità tra ADHD e DSA, che suggerisce la possibile presenza di fattori di vulnerabilità condivisi. Parallelamente, un numero crescente di studi ha evidenziato una possibile associazione tra alterazioni del microbiota intestinale, sintomi riconducibili all'ADHD e processi neurobiologici coinvolti nello sviluppo cognitivo e comportamentale. Sebbene i meccanismi alla base di tali relazioni non siano ancora del tutto chiariti, le evidenze disponibili suggeriscono che la disbiosi intestinale possa rappresentare un fattore rilevante nelle traiettorie neuroevolutive, influenzando processi cognitivi, attentivi ed emotivi attraverso l'asse intestino-cervello. In questa prospettiva, risulta particolarmente importante indagare tali relazioni fin dalle prime fasi dello sviluppo, prima dell'eventuale comparsa di manifestazioni cliniche conclamate. Le abilità fonologiche rappresentano infatti uno dei principali precursori delle future abilità di lettura e costituiscono uno dei più robusti indicatori di rischio per lo sviluppo della dislessia evolutiva. Considerando che, all'età di cinque anni, i bambini generalmente non hanno ancora ricevuto una diagnosi di ADHD, lo studio di queste dimensioni in una popolazione prescolare può offrire informazioni utili per l'identificazione precoce di possibili fattori di vulnerabilità.

Pertanto, il presente studio si propone di esplorare la relazione tra i sintomi di disbiosi intestinale, quelli riconducibili all'ADHD e le abilità fonologiche in bambini di cinque anni con sviluppo tipico. Nello specifico, si ipotizza che una maggiore presenza di sintomi di disbiosi intestinale sia associata a una maggiore presenza di sintomi di ADHD e a prestazioni inferiori nelle abilità fonologiche. Si ipotizza inoltre che i sintomi dell'ADHD possano essere associati a una riduzione delle competenze fonologiche, in linea con le evidenze che documentano una frequente co-occorrenza tra difficoltà attentive e successive difficoltà

nell'apprendimento della lettura. L'identificazione di tali associazioni potrebbe contribuire a comprendere i meccanismi precoci coinvolti nelle traiettorie di rischio dei disturbi del neurosviluppo e fornire indicazioni utili allo sviluppo di strategie preventive sempre più tempestive e mirate.

3.1 Metodo e partecipanti

Sono stati coinvolti 146 bambini, di cui 81 maschi e 65 femmine, tutti dell'ultimo anno di una scuola dell'infanzia, con età media di 5,65 anni (deviazione standard = 0,38), reclutati su base volontaria. La valutazione è stata condotta a scuola e ha previsto la somministrazione di alcune prove per la valutazione delle abilità fonologiche. I test somministrati hanno consentito di valutare diverse aree dello sviluppo, tra cui le abilità intellettive, visuospatiali e linguistiche. Parallelamente, ai genitori è stata richiesta la compilazione del questionario *Child Behavior CheckList* (CBCL) (Achenbach & Rescorla, 2001) e di un questionario sulla presenza di sintomi di disbiosi intestinale, messo a punto assieme a una biologa nutrizionista.

3.2 Valutazione

Il questionario CBCL fa parte del sistema di valutazione empirica *Achenbach System of Empirically Based Assessment* (ASEBA). Si tratta di un questionario volto a valutare i problemi emotivo-comportamentali nei bambini e negli adolescenti. Consente di ottenere un profilo del funzionamento psicologico attraverso diverse sottoscale: le scale sindromiche, che comprendono otto domini principali: ansia/depressione, ritiro/depressione, problemi somatici, problemi sociali, problemi di pensiero, problemi di attenzione, comportamento oppositivo o di violazione delle regole. A partire da queste scale vengono calcolati tre indici: "sintomi internalizzanti", "sintomi esternalizzanti" e "sintomi totali". Il questionario include anche le scale orientate al DSM, costruite per essere coerenti con le principali categorie del manuale (Achenbach & Rescorla, 2001). Gli item relativi all'area ADHD sono riportati nell'Appendice A.

Oltre al CBCL è stato somministrato un questionario per l'indagine del microbiota intestinale del bambino che indaga le possibili alterazioni nel corso dei primi anni di vita fino al momento della somministrazione. Lo strumento è composto da 11 item ed è strutturato

secondo una scala Likert a 5 punti da “per nulla” a “molto gravemente”, riportati nell’Appendice B.

La valutazione delle abilità fonologiche è stata effettuata mediante un test di memoria a breve termine di non-parole (Franceschini et al., 2017) e un test di discriminazione di coppie minime (Marotta et al., 2004). Il test di memoria a breve termine di non-parole valuta la capacità di mantenere in memoria e ripetere informazioni fonologiche non familiari. Nel compito vengono presentate al bambino dei trigrammi di non-parole, cioè sequenze di suoni privi di significato. Il compito consiste nell'ascoltarle e nel ripeterle subito dopo nello stesso ordine (Franceschini et al., 2017).

	non parole	Nro parole corrette	Nro fonemi corretti
2	bog – lem		
2	cit – rab		
3	das – lon – tif		
3	cub – nid – pog		
4	saz – cot – nup – bor		
4	gal – rad – vum – pid		
5	mid – gor – tob – fip – zal		
5	fad – tin – rab – dab – tur		
6	vup – faz – ked – cit – vem – sut		
6	tul – sid – nor – sel – mac – cid		
7	teb – ner – dig – teb – vus – rab – cot		
7	cal – sev – dig – bov – tol – gan – fib		
8	tuf – nar – fal – cid – fom – vus – gor – bog		
8	bes – ghi – niv – saf – puc – lem – rel – gam		
		Tot	Tot

Figura 3. “Test di MBT di NONPAROLE” (Franceschini et al., 2017).

Il test di discriminazione di coppie minime è invece una prova finalizzata alla valutazione delle capacità di discriminazione uditiva fine dei suoni del linguaggio. Nel compito vengono presentate coppie di non parole che differiscono per un solo fonema. Il bambino deve indicare se le due non parole sono uguali o diverse. (Marotta et al., 2004).

	ITEM		CORRETTEZZA (1 GIUSTO, 0 SBAGLIATO)
1	PACA	BACA	
2	BATA	PATA	
3	PASE	PASE	
4	FAMI	VAMI	
5	VALA	VALA	
6	LETA	LEDA	
7	TOCO	DOCO	
8	CILA	GILA	
9	GIPI	GIPI	
10	MUNO	NUNO	
11	CANO	CAMO	
12	LACO	RACO	
13	SALU	SALU	
14	SEBA	ZEBA	
15	RAVE	SAVE	
	TOTALE		

Figura 4. “Discriminazione di coppie minime (non parole)” (Marotta et al., 2004).

3.3 Analisi dei dati

È stata condotta un'analisi di correlazione per esaminare le associazioni tra i sintomi di disbiosi intestinale, i sintomi psicopatologici (le varie sottoscale del questionario CBCL) e le abilità fonologiche. I risultati hanno evidenziato una correlazione positiva significativa tra la quantità di sintomi di disbiosi intestinale e i sintomi ADHD ($r = .202, p = .014$, Figura 5), i problemi affettivi ($r = .298, p < .001$), i disturbi d'ansia ($r = .346, p < .001$), i disturbi pervasivi dello sviluppo ($r = .344, p < .001$) e il disturbo oppositivo-provocatorio ($r = .182, p = .028$). Inoltre, i sintomi ADHD sono risultati negativamente correlati con le abilità fonologiche misurate attraverso il test di MBT fonologica (considerando il numero di fonemi correttamente riportati) ($r = -.213, p = .010$, Figura 6) e attraverso il compito delle coppie minime ($r = -.245, p = .003$, Figura 7). Infine, è emersa una correlazione positiva significativa tra le prestazioni nei due compiti per la valutazione delle abilità fonologiche ($r = .198, p = .017$).

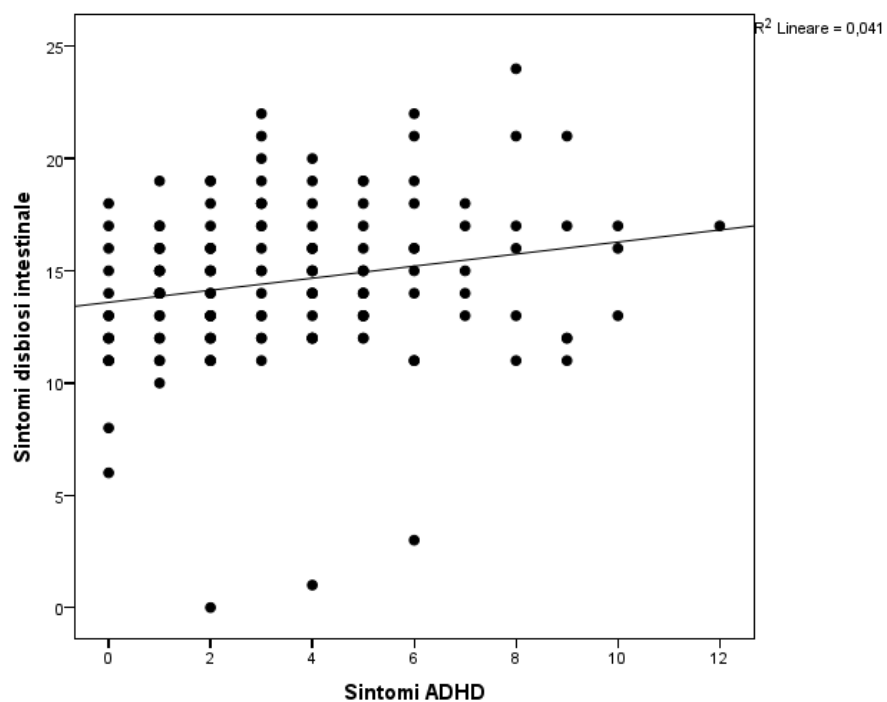


Figura 5: Grafico di correlazione tra i sintomi ADHD e i sintomi di disbiosi intestinale

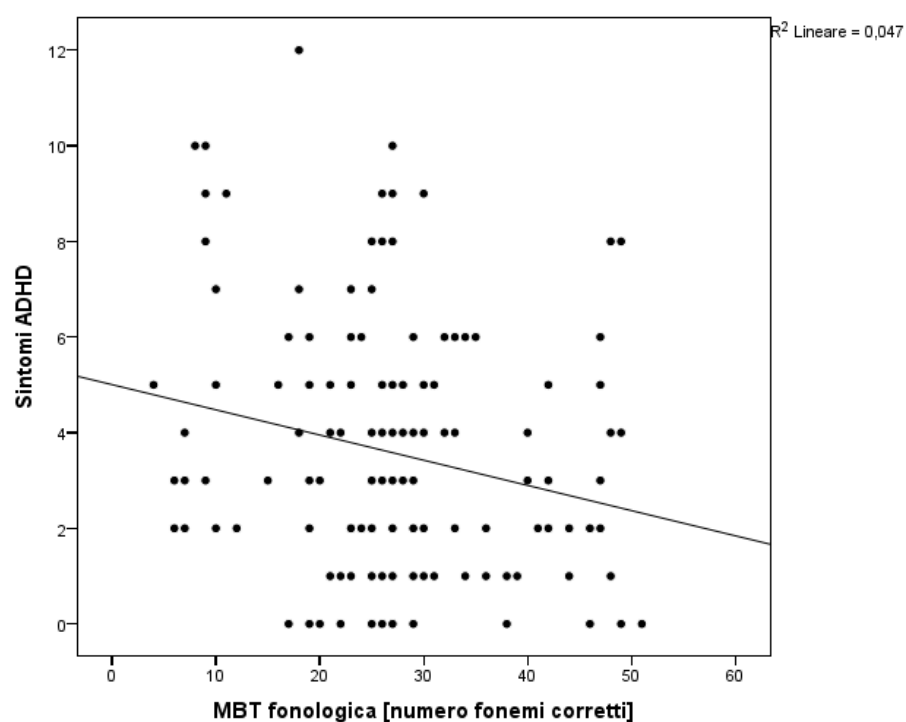


Figura 6: Grafico di correlazione tra i sintomi ADHD e la prestazione nel test di MBT fonologica, considerando il numero di fonemi riportati correttamente.

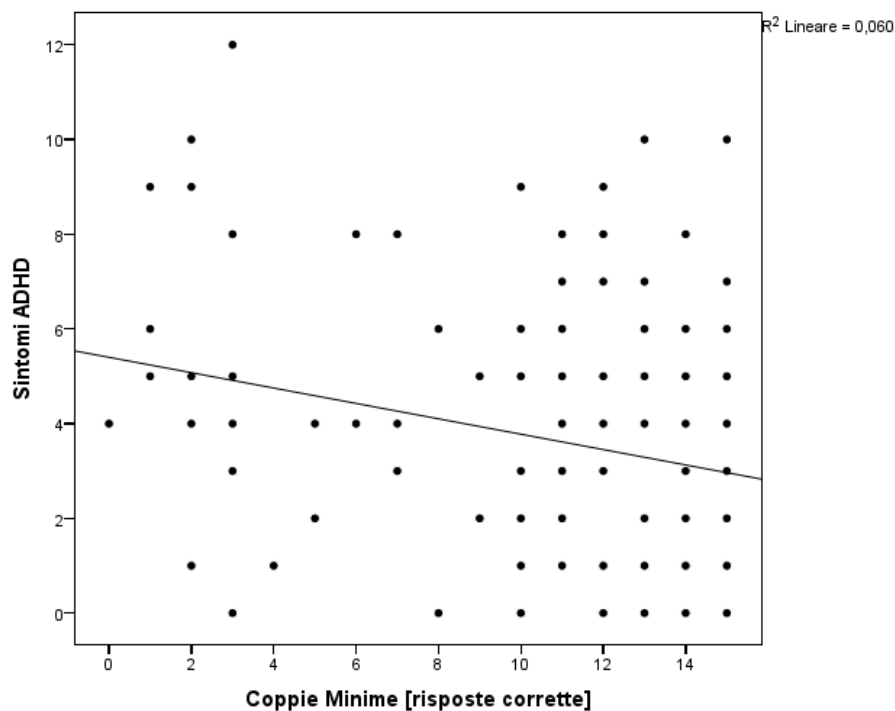


Figura 7: Grafico di correlazione tra i sintomi ADHD e la prestazione nel test di coppie minime, considerando le risposte riportate correttamente.

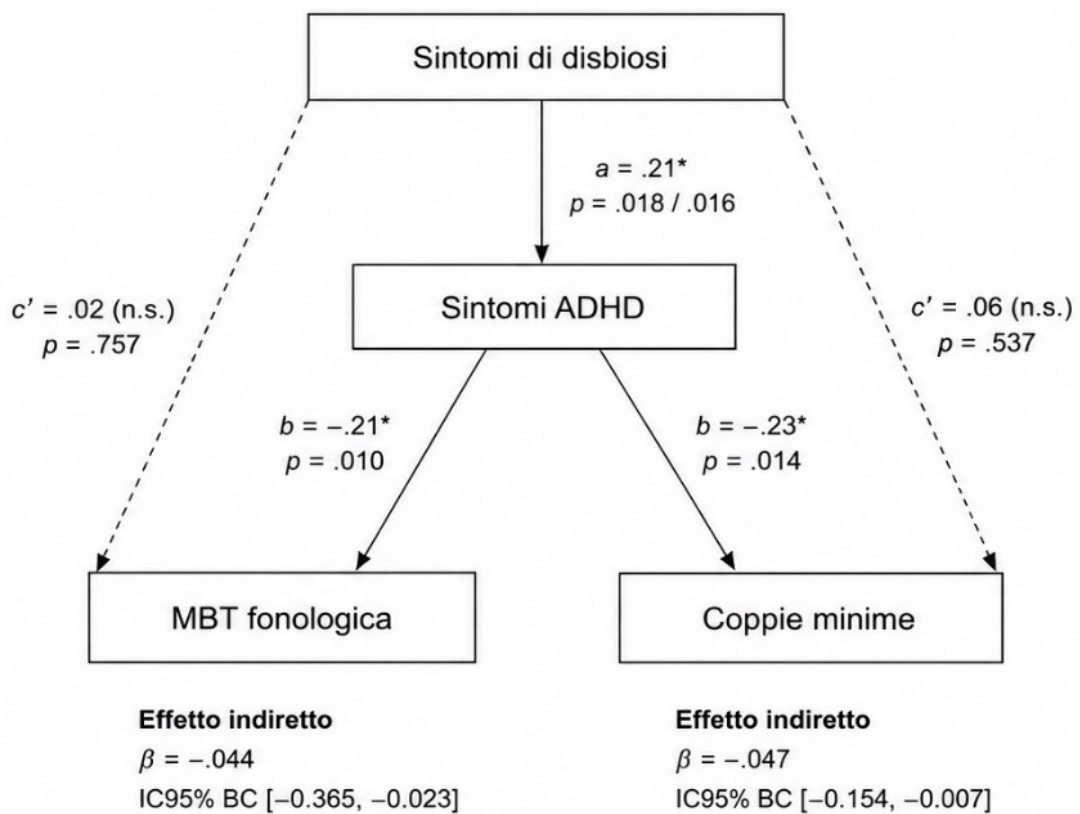
Poiché le analisi correlazionali hanno evidenziato associazioni significative tra i sintomi di disbiosi intestinale e i sintomi ADHD, nonché tra i sintomi ADHD e le abilità fonologiche, mentre le altre sottoscale del CBCL non mostravano relazioni significative con le misure fonologiche, si è deciso di approfondire il possibile ruolo dei sintomi attentivi nella relazione tra disbiosi intestinale e competenze fonologiche. A tal fine sono state condotte due analisi di mediazione mediante modelli di equazioni strutturali (SEM), utilizzando i sintomi di disbiosi intestinale come variabile indipendente, i sintomi ADHD come variabile mediatrice e le abilità fonologiche come variabili dipendenti. I modelli sono stati stimati mediante il metodo Maximum Likelihood (ML) e la significatività degli effetti indiretti è stata valutata tramite bootstrap bias-corrected con 5000 campioni. Le analisi sono state condotte su 146 osservazioni complete.

Entrambi i modelli risultavano just-identified ($df = 0$); pertanto, gli indici di bontà dell'adattamento non sono stati interpretati.

Nel primo modello, relativo al numero di fonemi corretti nel compito di memoria a breve termine fonologica, i sintomi di disbiosi intestinale risultavano significativamente associati

ai sintomi ADHD (percorso a: $\beta = .208$, $p = .018$). A loro volta, i sintomi ADHD risultavano significativamente associati alla prestazione fonologica (percorso b: $\beta = -.212$, $p = .010$), indicando che maggiori difficoltà attentive erano associate a prestazioni fonologiche inferiori. L'effetto diretto della disbiosi intestinale sulle abilità fonologiche non risultava significativo (percorso c: $\beta = .023$, $p = .757$). Tuttavia, l'effetto indiretto attraverso i sintomi ADHD risultava significativo ($\beta = -.044$), poiché l'intervallo di confidenza bootstrap bias-corrected al 95% non includeva lo zero (IC95% -0.365 , -0.023 ; Figura 8). L'effetto totale non risultava significativo ($\beta = -.021$, $p = .794$).

Nel secondo modello, relativo alla prova delle coppie minime, i sintomi di disbiosi intestinale risultavano nuovamente associati ai sintomi ADHD (percorso a: $\beta = .208$, $p = .016$). Anche in questo caso, i sintomi ADHD risultavano significativamente associati alle abilità fonologiche (percorso b: $\beta = -.228$, $p = .014$). L'effetto diretto della disbiosi intestinale sulla prestazione nelle coppie minime non risultava significativo (percorso c: $\beta = .060$, $p = .537$). L'effetto indiretto risultava invece significativo ($\beta = -.047$), con un intervallo di confidenza bootstrap bias-corrected al 95% che non includeva lo zero (IC95% -0.154 , -0.007 ; Figura 8). Anche in questo modello l'effetto totale non risultava significativo ($\beta = .012$, $p = .904$).



a = effetto dei sintomi di disbiosi sui sintomi ADHD
 b = effetto dei sintomi ADHD sulle abilità fonologiche
 c' = effetto diretto dei sintomi di disbiosi sulle abilità fonologiche (controllando per i sintomi ADHD)
 $*$ $p < .05$
 IC95% BC = intervallo di confidenza bootstrap *bias-corrected* al 95%
 $N = 146$

Figura 8: Rappresentazione schematica dei modelli di mediazione che esaminano il ruolo dei sintomi ADHD nella relazione tra sintomi di disbiosi intestinale e abilità fonologiche. I coefficienti riportati corrispondono ai coefficienti standardizzati (β). Gli effetti indiretti sono stati stimati mediante bootstrap bias-corrected con 5000 campioni. $N = 146$.

3.4 Discussione

Il presente studio si è proposto di indagare la relazione tra i sintomi di disbiosi intestinale, quelli di ADHD e le abilità fonologiche in una popolazione di bambini in età prescolare con

sviluppo tipico. Tale obiettivo nasce dalla crescente attenzione al ruolo dell'asse intestino-cervello nei processi di neurosviluppo, dalle evidenze che documentano una frequente co-occorrenza tra ADHD e DSA e dalla necessità, evidenziata dal framework RDoC, di adottare una prospettiva dimensionale e preventiva nello studio dei fattori di rischio associati alle traiettorie neuroevolutive. I risultati hanno mostrato che una maggiore presenza di sintomi di disbiosi intestinale è associata a una maggiore presenza di sintomi di ADHD. Inoltre, livelli più elevati di sintomatologia ADHD risultano associati a prestazioni inferiori nelle prove fonologiche di memoria a breve termine fonologica e di discriminazione di coppie minime, entrambe considerate importanti precursori delle future abilità di lettura. Le analisi di mediazione hanno inoltre evidenziato che la relazione tra i sintomi di disbiosi intestinale e le abilità fonologiche è mediata dai sintomi di ADHD, suggerendo un possibile ruolo dei processi attentivi nel collegare tali dimensioni. Nel complesso, questi risultati supportano l'ipotesi che fattori associati al funzionamento dell'asse intestino-cervello possano essere correlati a domini cognitivi e comportamentali rilevanti per il neurosviluppo già in età prescolare, prima dell'eventuale diagnosi formale di ADHD o di DSA. In questa prospettiva, lo studio contribuisce ad ampliare la comprensione dei possibili fattori coinvolti nelle prime traiettorie di vulnerabilità neuroevolutiva, evidenziando l'importanza di considerare simultaneamente aspetti biologici, cognitivi e comportamentali all'interno di una cornice dimensionale e transdiagnostica. Il risultato della mediazione suggerisce che l'asse microbiota-intestino-cervello non influenzi lo sviluppo linguistico in modo immediato o isolato, bensì attraverso la modulazione di processi intermedi. Nello specifico, le funzioni attentive appaiono essenziali per consentire al bambino di selezionare, mantenere e manipolare le informazioni e le rappresentazioni fonologiche durante l'esecuzione di compiti verbali complessi. Questi dati si inseriscono in modo coerente con la letteratura e con i modelli teorici che considerano l'attenzione un prerequisito fondamentale e un facilitatore della costruzione e della stabilizzazione delle competenze linguistiche nei primi anni di vita. Sebbene il campione di 146 bambini sia adeguato alle analisi descrittive e correlazionali, è modesto per i modelli di analisi di mediazione. Per questa ragione, studi futuri devono prevedere campioni più ampi per confermare l'effetto osservato in questa sede. Inoltre, nel presente lavoro la valutazione della disbiosi si basa su indici sintomatologici rilevati tramite questionari. Per superare tale limite bisognerebbe integrare l'analisi del microbiota fecale con approcci metagenomici. In conclusione, il presente studio fornisce evidenze preliminari a sostegno dell'esistenza di una relazione tra i sintomi di disbiosi intestinale, le manifestazioni attentive e le competenze fonologiche in età prescolare. Da un

punto di vista applicativo, una migliore comprensione di tali meccanismi potrebbe contribuire all'identificazione precoce di profili a rischio e alla progettazione di interventi mirati e multidisciplinari. Saranno necessari studi longitudinali con misure dirette del microbiota per chiarire questi processi. In questa prospettiva, tali risultati potrebbero aprire alla possibilità di interventi multidisciplinari che, accanto ai trattamenti standard rivolti ai profili attentivi e linguistici, integrino in futuro anche approcci complementari orientati al benessere del microbiota intestinale in ottica preventiva e personalizzata, già nelle fasi iniziali dello sviluppo e prima della comparsa dei quadri clinici conclamati.

CONCLUSIONI

L'obiettivo della presente trattazione è ampliare la comprensione dei disturbi del neurosviluppo adottando una prospettiva che consideri non solo gli aspetti cognitivi e comportamentali, ma anche quelli biologici e organici, quali le alterazioni immunitarie, endocrine o microbiche come nel caso del microbiota intestinale. L'attenzione rivolta al microbiota deriva dal suo ruolo fondamentale, spesso sottovalutato, nel mantenimento dell'equilibrio fisiologico dell'organismo. In un'ottica di prevenzione e promozione del benessere, risulta quindi importante approfondire il concetto di salute intestinale e le strategie per preservarla, come l'adozione di una corretta alimentazione e di una regolare attività fisica. Un intestino sano, ricco e diversificato produce sostanze benefiche per l'organismo, contribuendo al corretto funzionamento dei sistemi nervoso, metabolico e immunitario. La scelta di focalizzarsi sui disturbi del neurosviluppo deriva dal fatto che questi rappresentano condizioni precoci e possono influenzare le successive traiettorie di sviluppo. Per questo motivo, ampliare lo sguardo ai primi anni di vita e ai vari fattori che ne influenzano l'andamento risulta rilevante. Comprendere il contributo del microbiota può offrire nuove chiavi di lettura dei meccanismi alla base dei disturbi, considerati il risultato di una complessa interazione tra fattori fisiologici, psicologici e ambientali. In conclusione, il lavoro condotto rappresenta un punto di partenza per future ricerche volte a identificare i fattori di rischio e ad approfondire il ruolo dell'asse intestino-cervello nello sviluppo.

BIBLIOGRAFIA

- Aburto, M. R., & Cryan, J. F. (2024). Gastrointestinal and brain barriers: unlocking communication channels along the microbiota–gut–brain axis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 21, 222–247. <https://doi.org/10.1038/s41575-024-00878-9>
- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2001). *Manual for the ASEBA school-age forms & profiles*. University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.
- Ahmed, G. K., Ramadan, H. K.-A., Elbeh, K., & Haridy, N. A. (2024). Colmare il divario: associazioni tra microbiota intestinale e disturbi psichiatrici. *Middle East Current Psychiatry*, 31, 2. <https://doi.org/10.1186/s43045-024-00395-9>
- Alagiakrishnan K, Morgadinho J, & Halverson T (2024). Approach to the diagnosis and management of dysbiosis. *Front. Nutr.* 11:1330903. doi: 10.3389/fnut.2024.1330903
- American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.). *American Psychiatric Association Publishing*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Banaraki, A. K., Toghi, A., & Mohammadzadeh, A. (2024). RDoC framework through the lens of predictive processing: Focusing on cognitive systems domain. *Clinical Psychology in Europe*, 6(3), Article e119. <https://doi.org/10.5334/cpsy.119>
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(1), 5–17. <https://doi.org/10.1023/A:1005653411471>
- Barrio, C., Arias-Sánchez, S., & Martín-Monzón, I. (2022). The gut microbiota–brain axis, psychobiotics, and their influence on brain and behavior: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 137, 105640. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105640>
- Bertelli, B., & Bilancia, G. (2006). *Batteria per la valutazione dell'attenzione uditiva e della memoria di lavoro fonologica nell'età evolutiva*. Organizzazioni Speciali

- Bertoni, S., Facoetti, A., Franceschini, S., Palazzi, C. E., & Ronzani, D. (2018). A web application for reading and attentional assessments. In *Proceedings of the 4th EAI International Conference on Smart Objects and Technologies for Social Good (Goodtechs '18)* (pp. 142–147). Association for Computing Machinery. <https://doi.org/10.1145/3284869.3284896>
- Boonchooduang, N., Louthrenoo, O., Chattipakorn, N. *et al.* (2020). Possible links between gut microbiota and attention-deficit/hyperactivity disorders in children and adolescents. *Eur J Nutr* 59, 3391–3403. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02383-1>
- Borrego-Ruiz, A., & Borrego, J. J. (2024). Microbial dysbiosis in the skin microbiome and its psychological consequences. *Microorganisms*, 12(9), 1908. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091908>
- Briggs, G. G., & Nebes, R. D. (1975). Patterns of hand preference in student population. *Cortex*, 11(3), 230–238. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(75\)80005-0](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(75)80005-0)
- Casey, B. J., Craddock, N., Cuthbert, B. N., Hyman, S. E., Lee, F. S., & Ressler, K. J. (2013). DSM-5 and RDoC: Progress in psychiatric research? *Nature Reviews Neuroscience*, 14(10), 810–814. <https://doi.org/10.1038/nrn3563>
- Cong, X., Xu, W., Janton, S., Henderson, W. A., Matson, A., McGrath, J. M., Maas, K., & Graf, J. (2016). Gut microbiome developmental patterns in early life of preterm infants: Impacts of feeding and gender. *PLOS ONE*, 11(4), e0152751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152751>
- Cryan, J. F., O’Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O’Connor, R., Cruz-Pereira, J. S., Peterson, V. L., Rea, K., Ritz, N. L., Sherwin, E., Spichak, S., Teichman, E. M., van de Wouw, M., Ventura-Silva, A. P., Wallace-Fitzsimons, S. E., Hyland, N., Clarke, G., & Dinan, T. G. (2019). The microbiota–gut–brain axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Cuthbert, B. N. & Insel, T. R. (2013). Toward the Future of Psychiatric Diagnosis: The Seven Pillars of RDoC. *BMC Medicine*, 11, 126. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>

- Cuthbert, B. N. (2014). Translating intermediate phenotypes to psychopathology: The NIMH Research Domain Criteria. *Psychophysiology*, 51(12), 1205–1206. <https://doi.org/10.1111/psyp.12342>
- Cuthbert, B. N., & Kozak, M. J. (2013). Constructing constructs for psychopathology: The NIMH Research Domain Criteria. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(3), 928–937. <https://doi.org/10.1037/a0034028>
- Cronbach, L. J., & Meehl, P. E. (1955). Construct validity in psychological tests. *Psychological Bulletin*, 52(4), 281–302. <https://doi.org/10.1037/h0040957>
- Del-Ponte, B., Callo Quinte, G., Cruz, S., Grellert, M., & Santos, I. S. (2019). Dietary patterns and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 252, 160–173. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.061>
- Denckla, M. B., & Rudel, R. G. (1976). Rapid Automatized Naming (RAN): Distinguishing dyslexia from other learning disabilities. *Neuropsychologia*, 14(4), 471–479. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(76\)90075-0](https://doi.org/10.1016/0028-3932(76)90075-0)
- Derrien, M., Álvarez, A.-S., & de Vos, W. M. (2019). The gut microbiota in the first decade of life. *Trends in Microbiology*, 27(12), 997–1010. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.001>
- Faraone, S. V., Bellgrove, M. A., Brickell, I., Cortese, S., Hartman, C. A., Hollis, C., Newcorn, J. H., Philipsen, A., Polanczyk, G. V., Rubia, K., Sibley, M. H., & Buitelaar, J. K. (2024). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 10, Article 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00530-1>
- Franceschini, S., Trevisan, P., Ronconi, L., Bertoni, S., Colmar, S., Double, K., ... & Gori, S. (2017). Action video games improve reading abilities and visual-to-auditory attentional shifting in English-speaking children with dyslexia. *Scientific reports*, 7(1), 1-12.
- Ghosh T.S., Shanahan, F., O'Toole P.W. (2022). The gut microbiome as a modulator of healthy aging. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 19, 565–584. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00605-x>

Góralczyk-Bińkowska, A., Szmajda-Krygier, D., & Kozłowska, E. (2022). The microbiota–gut–brain axis in psychiatric disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11245. <https://doi.org/10.3390/ijms231911245>

Gut Microbiota for Health. (n.d.). *MetaHIT*.
<https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/metahit/>

Hasler, G., Drevets, W. C., Manji, H. K., & Charney, D. S. (2004). Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29(10), 1765–1781. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300506>

Henderson, S. E., Sugden, D. A., & Barnett, A. L. (2007). Movement Assessment Battery for Children – Second Edition (MABC-2). *London: Harcourt Assessment*.

Holland, A.M., Hyatt, H.W., Smuder, A.J. et al. (2015). Influence of endurance exercise training on antioxidant enzymes, tight junction proteins, and inflammatory markers in the rat ileum. *BMC Res Notes* 8, 514. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1500-6>

Holmes, T. H., & Rahe, R. H. (1967). The Social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213–218. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(67\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0022-3999(67)90010-4)

Hyman, S. E. (2000). Mental illness: Genetically complex disorders of neural circuitry and neural communication. *Neuron*, 28, 321–323. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00110-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00110-0)

Insel, T. (2014). The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) project: Precision medicine for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 171(4), 395–397. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14020138>

Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 748–751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>

Jašarević, E., Howerton, C. L., Howard, C. D., & Bale, T. L. (2015). Alterations of the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the

offspring gut and brain. *Endocrinology*, 156(9), 3265–3276.
<https://doi.org/10.1210/en.2015-1177>

Kasarello K, Cudnoch-Jedrzejewska A & Czarzasta K (2023). Communication of gut microbiota and brain via immune and neuroendocrine signaling. *Front. Microbiol.* 14:1118529. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1118529>

Kendler, K. S. (2005). Toward a philosophical structure for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 162(3), 433–440. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.433>

Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2010). Endophenotype: A conceptual analysis. *Molecular Psychiatry*, 15(8), 789–797. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.29>

Khan, M. T., Zohair, M., Khan, A., Kashif, A., Mumtaz, S., & Muskan, F. (2025). From gut to brain: The roles of intestinal microbiota, immune system, and hormones in intestinal physiology and gut–brain axis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 607, 112599. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2025.112599>

Knott, R., Johnson, B. P., Tiego, J., Mellahn, O., Finlay, A., Kallady, K., Kouspos, M., Sindhu, V. P. M., Hawi, Z., Armatkeviciute, A., Chau, T., Maron, D., Mercieca, E.-C., Furley, K., Harris, K., Williams, K., Ure, A., Fornito, A., Gray, K., Coghill, D., Nicholson, A., Phung, D., Loth, E., Mason, L., Murphy, D., Buitelaar, J., & Bellgrove, M. A. (2021). The Monash autism–ADHD genetics and neurodevelopment (MAGNET) project: Design and methodologies: A dimensional approach to understanding neurobiological and genetic etiology. *Molecular Autism*, 12, 55. <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00457-3>

Koirala, S., Grimsrud, G., Mooney, M. A., Larsen, B., Feczko, E., Elison, J. T., Nelson, S. M., Nigg, J. T., Tervo-Clemmens, B., & Fair, D. A. (2024). Neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder: Historical challenges and emerging frontiers. *Nature Reviews Neuroscience*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41583-024-00869-z>

Kofler, M. J., Rapport, M. D., Sarver, D. E., Raiker, J. S., & Orban, S. A. (2020). Executive functioning deficits in ADHD: A meta-analytic review of working memory and variability findings. *Clinical Psychology Review*, 81, 101886. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101886>

Kupfer, J. D., First, M. B., & Regier, D. A. (Eds.). (2002). A research agenda for DSM-V. *American Psychiatric Association*.

Laue, H. E., Willis, A. D., Wang, Z., MacDougall, M. C., Xu, Y., Karagas, M. R., Madan, J. C., Fleisch, A. F., Lanphear, B. P., Cecil, K. M., Yoltan, K., Chen, A., Buckley, J. P., & Braun, G. M. (2025). *Early-life and concurrent predictors of the adolescent healthy microbiome in a cohort study*. *Genome Medicine*, 17, 50. <https://doi.org/10.1186/s13073-025-01485-9>

Lewis, N., Villani, A., & Lagopoulos, J. (2025). La disbiosi intestinale come fattore scatenante della neuroinfiammazione nel disturbo da deficit di attenzione/iperattività: una revisione delle evidenze attuali. *Neuroscience*, 569, 298–321. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.01.031>

Lilienfeld, S. O., & Treadway, M. T. (2016). Approcci diagnostici contrastanti: DSM-ICD contro RDoC. *Annual Review of Clinical Psychology*, 12, 435–463. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093122>

Luyens, B., Felgueroso-Bueno, F., Everard, A., & Massat, I. (2026). Gut-brain axis in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A narrative review of the links between gut microbiota and ADHD pathophysiology. *Journal of Psychiatric Research*, 195, 199–211. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2026.01.038>

Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The human intestinal microbiome in health and disease. *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369–2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1600266>

MacNeill, L. A., Allen, N. B., Poleon, R. B., Vargas, T., Osborne, K. J., Damme, K. S. F., Barch, D. M., Krogh-Jespersen, S., Nielsen, A. N., Norton, E. S., Smyser, C. D., Rogers, C. E., Luby, J. L., Mittal, V. A., & Wakschlag, L. S. (2021). Translating research findings into real-world impact in developmental psychopathology: A neurodevelopmental framework for the application of mental health risk calculators. *Development and Psychopathology*, 33(5), 1665–1684. <https://doi.org/10.1017/S0954579421000651>

Marotta, L., Trasciani, M., & Vicari, S. (2004). *CMF: Valutazione delle competenze metafonologiche*. Erikson

Min, L., Ablitip, A., Wang, R., Torquati, L., Wei, M., & Ma, X. (2024). Effects of exercise on gut microbiota in adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 16(7), 1070. <https://doi.org/10.3390/nu16071070>

Mintz Hemed, N., & Melosh, N. A. (2023). A unified perspective for the diagnosis and therapy of neurodevelopmental disorders: An engineering viewpoint. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 194, 114723. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114723>

Morris, S. E., & Cuthbert, B. N. (2012). Research Domain Criteria: Cognitive systems, neural circuits, and behavioral dimensions. *National Institute of Mental Health*.

Mucci, N., Tommasi, E., Chiarelli, A., Lulli, L. G., Traversini, V., Galea, R. P., & Arcangeli, G. (2022). WORKbiota: A systematic review on the effects of occupational exposure on microbiota and workers' health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), 1043. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031043>

Musser, E. D., & Raiker, J. S., Jr. (2019). Attention-deficit/hyperactivity disorder: An integrated developmental psychopathology and Research Domain Criteria (RDoC) approach. *Comprehensive Psychiatry*, 90, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.12.013>

Nakhal, M. M., Yassin, L. K., Alyaqoubi, R., Saeed, S., Alderei, A., Alhammadi, A., Alshehhi, M., Almehairbi, A., Al Houqani, S., BaniYas, S., Qanadilo, H., Ali, B. R., Shehab, S., Statsenko, Y., Meribout, S., Sadek, B., Akour, A., & Hamad, M. I. K. (2024). The gut microbiota–brain axis and neurological disorders: A comprehensive review. *Life*, 14(10), 1234. <https://doi.org/10.3390/life14101234>

National Human Genome Research Institute. (2026). Copy number variation (CNV). <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Copy-Number-Variation-CNV>

National Institutes of Health. (n.d.). Human microbiome project. NIH Common Fund. <https://commonfund.nih.gov/hmp>

National Institute of Mental Health. (n.d.). About RDoC. <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/about-rdoc>

- Otten, K., Keller, L., Puiu, A. A., Herpertz-Dahlmann, B., Seitz, J., Kohn, N., Edgar, J. C., Wagels, L., & Konrad, K. (2022). Pre- and postnatal antibiotic exposure and risk of developing attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis combining evidence from human and animal studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 143, 104776. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104776>
- Pacheco, J., Garvey, M. A., Sarampote, C. S., Cohen, E. D., Murphy, E. R., & Friedman-Hill, S. R. (2022). Annual Research Review: The contributions of the RDoC research framework on understanding the neurodevelopmental origins, progression and treatment of mental illnesses. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 63(4), 360–376. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13543>
- Pérez-Prieto, I., Plaza-Florido, A., Ubago-Guisado, E., Ortega, F. B., & Altmäe, S. (2024). Physical activity, sedentary behavior and microbiome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 27(11), 793–804. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2024.07.003>
- Sonuga-Barke, E. J. S., Becker, S. P., & Buitelaar, J. K. (2022). The dual pathway model of ADHD revisited: Reward and cognitive control systems. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 135, 104562. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104562>
- Ticinesi, A., Maggi, S., Nouvenne, A., Zuliani, G., & Franceschi, C. (2026). The gut microbiome and aging trajectories: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41574-026-01236-x>
- Turroni, F., Milani, C., Ventura, M., & van Sinderen, D. (2022). The human gut microbiota during the initial stages of life: Insights from bifidobacteria. *Current Opinion in Biotechnology*, 73, 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.07.012>
- Varghese, S., Rao, S., Khattak, A., Zamir, F., & Chaari, A. (2024). Physical Exercise and the Gut Microbiome: A Bidirectional Relationship Influencing Health and Performance. *Nutrients*, 16(21), 3663. <https://doi.org/10.3390/nu16213663>
- Vinegrad, M. (1994). A revised adult dyslexia checklist. *Educare*, 48, 21–23.

- Wang, N., Gao, X., Zhang, Z., & Yang, L. (2022). Composition of the gut microbiota in attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 838941. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.838941>
- Wechsler, D. (2019). WPPSI-IV: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (4th ed.). Adattamento italiano a cura di A. Saggino, G. Stella e C. Vio. Firenze: Giunti Psychometrics.
- Wilcox, G., Gibson, A. M., Szeto, A. C. H., et al. (2023). Salute mentale nei giovani adulti con ADHD e/o disturbi specifici dell'apprendimento: una revisione esplorativa. *Emerging Adulthood*, 12(1). <https://doi.org/10.1177/21676968231214837>
- Yadav, S. K., Bhat, A. A., Hashem, S., Nisar, S., Kamal, M., Syed, N., Temanni, M.-R., Gupta, R. K., Kamran, S., Azeem, M. W., Srivastava, A. K., Bagga, P., Chawla, S., Reddy, R., Frenneaux, M. P., Fakhro, K., & Haris, M. (2021). Genetic variations influence brain changes in patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry*, 11, 349. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01473-w>
- Zhang, Y., Wang, Z., Peng, J., Gerner, S. T., Yin, S., & Jiang, Y. (2021). Gut microbiota–brain interaction: A new immunotherapy for traumatic brain injury. *Experimental Neurology*, 337, 113585. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113585>

APPENDICE

APPENDICE A: Questionario CBCL

Scale orientate al DSM

1. Problemi affettivi

- Piange molto
- È facile ferire i suoi sentimenti
- Appare triste senza una buona ragione
- È di cattivo umore
- Passa rapidamente dalla tristezza all'eccitazione
- Ha improvvisi cambiamenti di umore o di stati d'animo
- Tiene spesso il broncio
- Non attivo, lento, senza energie
- È infelice, triste, depresso

2. Problemi d'ansia

- Ha paura a provare cose nuove
- Non vuole uscire di casa
- Ha paura di certe situazioni o luoghi
- È troppo turbato quando è separato dai genitori
- È nervoso, troppo sensibile, o teso
- Ha incubi
- Si mostra molto spaventato senza una buona ragione
- È ipersensibile o si imbarazza facilmente
- È troppo riservato o timido
- È troppo pauroso o ansioso
- È turbato da persone o situazioni nuove
- È preoccupato
- Non vuole dormire da solo
- Ha difficoltà ad addormentarsi

3. Problemi somatici

- Ha dolori (senza una causa medica; non includere mal di stomaco o mal di testa)
- Soffre di stitichezza
- Ha la diarrea o è incontinente quando non è malato
- Ha mal di testa (senza causa medica)
- Ha nausea, si sente male (senza causa medica)
- È troppo stanco
- Ha dolori mentre fa la cacca
- Ha problemi agli occhi (senza causa medica)
- Presenta eruzioni cutanee o altri problemi della pelle (senza causa medica)
- Ha mal di stomaco o crampi (senza causa medica)
- Vomita, ha conati (senza causa medica)

4. Problemi da deficit di attenzione/iperattività

- Non riesce a concentrarsi, non presta attenzione a lungo
- Non riesce a stare fermo, seduto; è irrequieto, iperattivo
- Non sopporta di aspettare, vuole tutto subito
- Le sue richieste devono essere soddisfatte immediatamente
- Si butta in ogni cosa
- Passa rapidamente da un'attività all'altra

5. Problemi oppositivo-provocatori

- È insolente
- È disobbediente
- È facilmente frustrato
- Litiga spesso
- Le punizioni non cambiano il suo comportamento
- La sera si oppone ad andare a letto
- Si oppone ai tentativi di educarlo all'uso del gabinetto
- Strilla, urla molto
- È egoista, non vuole condividere nulla
- È testardo, irritabile
- Ha accessi di collera
- Non è collaborante

6. Problemi della condotta

- È crudele verso gli animali
- Distrugge le sue cose
- Distrugge cose che appartengono alla sua famiglia o ad altri bambini
- Picchia gli altri
- Attacca fisicamente le persone
- Non sembra sentirsi in colpa dopo essersi comportato male
- Non teme di farsi del male
- Si allontana

APPENDICE B: Microbiota intestinale

Item del questionario sulla disbiosi intestinale

1. Sua/o figlia/o in che misura ha sofferto o soffre di costipazione?
2. Sua/o figlia/o in che misura ha sofferto o soffre di dolore addominale?
3. Sua/o figlia/o in che misura ha sofferto di coliche durante i primi mesi di vita?
4. Sua/o figlia/o in che misura ha sofferto o soffre di diarrea?
5. Sua/o figlia/o in che misura ha mostrato o mostra inappetenza?
6. Sua/o figlia/o in che misura ha mostrato o mostra un sonno disturbato?
7. Sua/o figlia/o in che misura ha sofferto o soffre di alitosi?
8. Sua/o figlia/o in che misura ha sofferto o soffre di reflusso acido?
9. Sua/o figlia/o in che misura ha sofferto o soffre di nausea?
10. Sua/o figlia/o in che misura ha sofferto o soffre di gonfiore allo stomaco?
11. Sua/o figlia/o in che misura ha sofferto o soffre di flatulenza?

