



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche**

**Elaborato finale**

**RDoC: un tentativo di riconcettualizzare le malattie mentali**

**RDoC: an attempt to reconceptualize mental illnesses**

*Relatore*

**Prof. Massimo Nucci**

***Laureanda: Adele Maccan***

***Matricola: 2047966***

Anno Accademico: 2023/2024



# Indice

1. Introduzione.....	1
2. I principali sistemi di classificazione attuali.....	3
2.1 Utilità e limiti.....	4
2.2 Necessità di un nuovo approccio.....	8
3. La proposta del RDoC.....	10
3.1 Idee alla base del progetto.....	10
3.2 Matrice.....	11
3.3 Approccio.....	12
3.4 Flessibilità.....	16
3.5 Studi esemplificativi.....	16
4. Conclusioni.....	19
4.1 Situazione attuale.....	19
4.2 Limiti e prospettive future.....	19
5. Bibliografia.....	23



## **1. Introduzione**

Questo elaborato nasce dalla volontà di presentare un promettente progetto. Si tratta del Research Domain Criteria (RDoC), un quadro di riferimento per la ricerca, basato su una concettualizzazione delle malattie mentali alternativa, più aderente a ciò che ad oggi si conosce su di esse. È stato proposto per superare il modo in cui esse sono attualmente descritte e, dunque, concepite. Infatti, i sistemi di classificazione attuali rimandano un'idea della natura delle malattie mentali diversa da come sembra effettivamente essere. Chiaramente ciò non è intenzionale, ma legato alla storia dei manuali stessi. Tuttavia è un'importante questione da affrontare, perché classificazioni imprecise, impattando le domande di ricerca, rallentano lo sviluppo di trattamenti e cure efficaci. Se si considera che negli ultimi decenni in medicina si è assistito a sorprendenti aumenti dei tassi di sopravvivenza grazie alla ricerca, mentre il tasso di mortalità è rimasto pressoché invariato per tutte le malattie mentali, nonostante la mole di studi condotti (Cuthbert & Insel, 2013), risulta ancora più impellente il bisogno di nuove concettualizzazioni.

Verrà fornita una panoramica dei sistemi di classificazione delle malattie mentali attualmente in uso, un'analisi delle loro principali debolezze e le relative implicazioni a livello di ricerca e della pratica clinica. Seguirà una breve riflessione sulle controversie da affrontare per migliorarli, che introdurrà alla descrizione dell'approccio RDoC. Di questo, verranno messe in luce le caratteristiche principali ed esemplificate attraverso studi. Il lavoro si concluderà con una descrizione dell'impatto che ha avuto, delle critiche ad esso mosse e di suggerimenti proposti per la sua riuscita.



## 2. I principali sistemi di classificazione attuali

Ad oggi, sono due i più importanti manuali che classificano le malattie mentali: la “Classificazione Internazionale delle malattie, undicesima revisione” (*International Classification of Diseases, 11th Revision, ICD-11*) e il “Manuale diagnostico e statistico delle malattie mentali, quinta edizione” (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5*).

L’ICD è un elenco molto ampio di tutte le malattie con una sezione dedicata a quelle mentali. La sua prima versione risale al 1969, quando l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) decise di ampliare la “Classificazione statistica internazionale delle malattie, incidenti e cause di morte” e di cambiarvi il nome (Hyman, 2007; Kring & Johnson, 2023). Da queste informazioni emergono chiaramente gli obiettivi e i contesti di applicazione dell’ICD: è stato ideato per determinare le cause di mortalità della popolazione e migliorare la salute pubblica. Perciò, è utilizzato in vari contesti sanitari (Clark et al., 2017; Cuthbert & Insel, 2013).

Il DSM è un manuale che classifica esclusivamente malattie mentali. Sviluppato nel 1952 dall’American Psychiatric Association (APA), rappresenta oggi il principale riferimento per le diagnosi cliniche in tutto il mondo. È uno strumento inteso per professionisti altamente qualificati, dunque, rispetto all’ICD, adottato in contesti più specializzati in merito alla salute mentale (Clark et al., 2017; Cuthbert & Insel, 2013).

Negli anni, entrambi i sistemi di classificazione hanno subito varie revisioni, alcune con cambi più sostanziali (come l’introduzione del sistema multiassiale dal DSM-II al DSM-III) altre di minor trasformazione concettuale (ad esempio dal DSM-I al DSM-II), ottenendo via via un consenso più ampio, anche se mai totale (Cuthbert & Insel, 2013).

Se nella prima versione del DSM le descrizioni dei disturbi consistevano in brevi frasi, oggi includono criteri diagnostici estremamente dettagliati, liste di sintomi, specificatori della durata e gravità di questi. Anche l’evoluzione dell’ICD è andata nella direzione di una progressiva articolazione, pur mantenendo le descrizioni generalmente più sintetiche e focalizzate sui sintomi principali, rispetto al DSM.

(Clark et al., 2017; Cuthbert & Insel, 2013). Inoltre, si è teso verso una sempre maggior armonizzazione tra le due classificazioni, sovrapponendo intenzionalmente membri delle commissioni che si occupavano delle revisioni dei due manuali (Cuthbert & Insel, 2013).

Molte modifiche e aggiornamenti sono stati apportati a questi due sistemi di classificazione delle malattie mentali. Tuttavia, la modalità di descrizione dei disturbi resta fondamentalmente la medesima, basata su sintomi e segni.

## **2.1 Utilità e limiti**

L'utilizzo dell'ICD e del DSM ha comportato una serie di vantaggi nella pratica clinica e contribuito enormemente al progredire della ricerca sulle malattie mentali.

Le categorie diagnostiche sintetizzano le principali caratteristiche del funzionamento dei pazienti, catturando aspetti unici della loro presentazione clinica (Sanislow et al., 2010).

Hanno soddisfatto la fondamentale necessità di possedere una nomenclatura condivisa, che facilitasse la comunicazione tra esperti, sia in clinica che nella ricerca. Inoltre, le descrizioni dei disturbi, basate su sintomi e segni, sono state esplicitamente delineate in modo tale da non dipendere da teorie eziologiche, ai tempi molto contrastanti (Insel, 2014). Ciò ha ulteriormente aumentato il consenso verso queste classificazioni.

Grazie alle categorie e al loro progressivo affinamento, si è assistito a una sempre maggiore affidabilità delle diagnosi. Parallelamente, hanno reso possibile la realizzazione di studi scientifici strutturati e lo sviluppo di trattamenti più efficaci (Cuthbert & Insel, 2013; Morris & Cuthbert, 2012; Sanislow et al., 2010). Tali avanzamenti non sarebbero stati raggiunti senza un linguaggio comune e dei criteri per le diagnosi (Morris & Cuthbert, 2012).

Questi sistemi di classificazione non sono però certo immuni da critiche. È da premettere che verranno messe in luce principalmente quelle relative al DSM, in quanto principale riferimento nella pratica clinica e nella ricerca per figure specializzate nella salute mentale. Tuttavia, il discorso è valido anche per l'ICD: le categorie diagnostiche dei due manuali sono in gran parte sovrapponibili.

Nel corso delle revisioni, si sono accesi numerosi dibattiti su questioni controverse. Richieste di criteri meno generali per i disturbi dello spettro autistico e di ulteriori elementi che ne consentano una diagnosi precoce (Wing et al., 2011), di più oggettive e articolate attribuzioni di punteggi della gravità dei disturbi di personalità (Clarkin & Huprich, 2011) sono solo alcuni esempi. Le problematiche principali, però, trascendono le singole diagnosi e sono di portata ben maggiore: riguardano la validità delle categorie diagnostiche stesse.

Una prima debolezza del DSM-5 sono le comorbilità eccessivamente elevate. Con comorbilità si intende la co-occorrenza di più disturbi in uno stesso individuo. Ad esempio, il 40% dei pazienti con un disturbo d'ansia soddisfa anche i criteri del disturbo depressivo maggiore (Coombes et al., 2023). Questo fenomeno pone un'importante domanda: disturbi co-occorrenti sono davvero entità separate? Per diminuire l'eccessivo tasso di comorbilità, sono stati inseriti criteri di esclusione, forzando così una singola diagnosi. Un'altra soluzione inefficace è stata scomporre i disturbi in sottogruppi la cui validità è dubbia, pratica denominata da alcuni studiosi "iperspecificazione" (Cuthbert, 2015; Hyman, 2010). È più probabile, invece, considerando l'architettura strutturale e funzionale del cervello, che disturbi diversi abbiano alla base meccanismi comuni non ancora ben compresi e perciò non catturati dalle attuali classificazioni.

L'ICD e il DSM sono stati creati in anni in cui le conoscenze sul funzionamento del cervello erano rudimentali e limitate, prima che gli strumenti delle neuroscienze fossero disponibili (Morris & Cuthbert, 2012). Ai giorni nostri, invece, del cervello si conosce molto più che la sua grossolana anatomia, grazie a recenti tecnologie come le neuroimmagini. È l'organo che espleta le più complesse funzioni umane, tra cui la motivazione, la cognizione, i processi sociali, implementandole attraverso circuiti che consistono in un'incredibile quantità di connessioni tra neuroni. Inoltre, il suo sviluppo è fortemente modellato da innumerevoli fattori genetici ed epigenetici (Sanislow et al., 2010).

Forse il principale limite del DSM-5 è l'eterogeneità delle sue categorie. Con questo termine si intende che, nella stessa diagnosi, rientrano pazienti che mostrano differenze importanti nel numero e nella natura dei sintomi (Sanislow et al., 2010). Zimmerman e collaboratori, ad esempio, hanno evidenziato come ci

siano 227 modi diversi di soddisfare i criteri per il disturbo depressivo maggiore (Zimmerman et al., 2015). Più che specifiche malattie, le etichette sembrano invece indicare sindromi eterogenee. Infatti, i sintomi comportamentali sono multideterminati: il sintomo dell'ansia, ad esempio, può essere una reazione a uno stupefacente, dovuto a una disfunzione endocrina, legato a una psicosi, o ad altro ancora (Insel, 2014). I limiti del classificare le malattie mentali basandosi unicamente su sintomi e segni emergono chiaramente. Diversi meccanismi disregolati alla base possono portare a una stessa manifestazione clinica: il diabete, ad esempio, può essere dovuto alla resistenza all'insulina o alla distruzione di cellule che la producono.

L'eterogeneità biologica delle categorie diagnostiche del DSM-5 è supportata dai risultati ottenuti dalle neuroscienze e dalla genetica (Cuthbert, 2015). È impossibile legare un singolo gene o gruppi di geni a un disturbo, molti geni predispongono a molti disturbi e disregolazioni nei circuiti e in meccanismi neurofisiologici sono comuni a diverse diagnosi (Casey et al., 2013).

Un altro fattore che mette ulteriormente in discussione la specificità dei disturbi è la non specificità dei trattamenti: uno stesso trattamento è spesso efficace per diversi disturbi (Clark et al., 2017). Ad esempio, gli antidepressivi sono usati anche per trattare svariati disturbi d'ansia, gli antipsicotici per la schizofrenia, per il disturbo bipolare e talvolta anche per alcuni disturbi di personalità (Cuthbert & Insel, 2013). I confini sembrano dunque essere più sfumati di quelli delineati dal DSM-5.

Semplificando, molti pazienti hanno più diagnosi e all'interno della stessa diagnosi ricadono pazienti con caratteristiche diverse. Queste osservazioni, assieme alle più recenti evidenze sul cervello, mettono in dubbio la validità delle categorie diagnostiche attuali.

È importante riconoscere però che esse non sono mai state concepite per essere valide. L'obiettivo era quello di rendere le diagnosi più affidabili, non identificare reali meccanismi alla base (Cuthbert & Insel, 2013). Non c'è dunque da stupirsi se non riflettono l'organizzazione dei circuiti neurali. Tuttavia, queste affermazioni dovrebbero valere solo per le prime edizioni del DSM. Ci si aspetterebbe che, negli anni, le revisioni abbiano portato ad aggiornamenti della classificazione in

luce delle scoperte neuroscientifiche e di altre discipline recenti. Tuttavia, dalla terza edizione, la sua struttura rimane fondamentalmente la stessa, con categorie che contrastano con gli ultimi dati scientifici. Nonostante gli sviluppi nella ricerca, non esistono test diagnostici biologici; non ci sono, cioè, biomarcatori che guidino le diagnosi, le quali continuano a dipendere unicamente dall'osservazione clinica (Casey et al., 2013; Kapur et al., 2012; Sanislow et al., 2010). Nella medicina, invece, le conoscenze ottenute sono state tradotte in test e trattamenti sempre più precisi. Questo processo, in relazione alle malattie mentali, è stato rallentato dal fatto che si ci sono moltissime nuove evidenze, ma che la maggior parte degli studi sono caratterizzati dall'ossessiva ricerca di significatività, hanno campioni troppi piccoli, consistono in repliche approssimative, e così via (Kapur et al., 2012).

Sono tantissimi gli studiosi che reclamano il bisogno di integrare le neuroscienze nel DSM: già prima della quinta edizione, molti dei limiti sovrascritti erano stati riconosciuti e si richiedeva di decostruire le categorie per crearne altre che rispecchiassero maggiormente la realtà (Hyman, 2007). Perché questo non è avvenuto? Le ragioni non risiedono soltanto nella qualità degli studi. La centralità del DSM ha avuto come risultato la reificazione delle sue categorie. Sfortunatamente, le convenzioni diagnostiche sono vulnerabili a questo processo. Reificare una categoria significa concepirla come una vera entità, realmente distinta e separata dalle altre (Cuthbert & Insel, 2013). Se questa è nata per rispondere all'esigenza di possedere un linguaggio comune e costituisce più un'eredità storica che una reale disfunzione distinguibile (Kapur et al., 2012), reificarla rallenta il progresso della ricerca (Cuthbert & Insel, 2013; Sanislow et al., 2010).

Concretamente, questo si esplica nel fatto che, ormai, se si vogliono condurre studi sull'eziologia e per lo sviluppo di nuovi trattamenti, per ottenere finanziamenti è necessario utilizzare i criteri del DSM-5 nell'operazionalizzare le malattie mentali. Concettualizzazioni differenti vanno opportunamente giustificate. Il risultato è una letteratura che evidenzia l'eterogeneità dei disturbi ma che non consente di progredire molto oltre (Casey et al., 2013; Clark et al., 2017; Cuthbert & Insel, 2013). La reificazione dei disturbi non è stata però di

certo intenzionale: lo stesso DSM sottolinea che “i criteri diagnostici sono offerti come guide, ma vanno utilizzati con giudizio” (APA, 2013, p. 21, traduzione mia). Una visione troppo rigida delle categorie diagnostiche ha fissato il modo di pensare alle malattie mentali e di conseguenza alle domande di ricerca su di esse.

## **2.2 Necessità di un nuovo approccio**

Il DSM-5 non è ritenuto un avanzamento significativo rispetto alle sue precedenti edizioni. “Incrementale e non trasformativo”, “Non vedo differenze sostanziali dal DSM-IV”, “Non lo ritengo uno sviluppo utile né alla ricerca né alla pratica clinica”: sono pareri di esperti emersi in un’intervista a esperti del campo condotta da *Nature Review Neuroscience* (Casey et al., 2013, traduzione mia). In un altro articolo, ironizzando, Cuthbert e Insel sostengono che “abbia avuto abbastanza revisioni da cambiare nome da DSM-V a DSM-5” (Cuthbert & Insel, 2013, p. 1, traduzione mia). Sicuramente i limiti di questo sistema di classificazione hanno stimolato dibattiti sulla natura delle malattie mentali, ma questi sono rimasti al livello di discussione concettuale, senza avere un grande impatto concreto sui trattamenti (Cuthbert & Insel, 2013).

Tuttavia, è importante riconoscere che anche in medicina, la quale ora dispone di trattamenti molto specifici, le descrizioni delle malattie si basavano su sintomi e segni (Cuthbert, 2015; T. Insel et al., 2010). Con lo sviluppo di strumenti più raffinati per indagare la biologia, nuove misurazioni hanno permesso di dimostrare le cause dei disturbi e dunque di definirli più precisamente, per poi creare nuovi interventi mirati sulla disfunzione alla base. Molte forme di tumore sono oggi differenziabili grazie ad analisi istologiche; è stato sviluppato un nuovo trattamento per la fibrosi cistica, specifico solo per la piccola percentuale di pazienti che presentano una determinata mutazione di un gene, per i quali è estremamente efficace (Cuthbert, 2015; Insel, 2014; Kapur et al., 2012).

La psicologia non sembra essere su una cattiva strada: il DSM-III ha esplicitamente ignorato elementi eziologici nel costruire le sue categorie diagnostiche per svincolarsi dalla predominante impostazione psicoanalitica e superarla; nel DSM-5 una solida evidenza di alterazione biologica nella narcolessia, un deficit di orexina nel liquido cerebrospinale, è stata inserita come

criterio diagnostico che ora differenzia due sottotipi di questa malattia. Il manuale si dichiara ben disposto ad aggiornarsi, e incoraggia una maggiore comprensione delle malattie mentali, mostrando dati potenzialmente utili come pattern di comorbilità e fattori di rischio comuni a disturbi diversi (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2013)

Per procedere, però, ci si trova di fronte a un paradosso che va risolto: serve aggiornare i sistemi di classificazione, o addirittura crearne di nuovi, ma ciò risulta ostacolato se la ricerca continua a servirsi delle categorie attuali. È necessario, perciò, creare una nuova letteratura organizzata che possa informare le future classificazioni, accumulando e unendo evidenze attraverso un approccio diverso.

Cambiare paradigma per riconcettualizzare le malattie mentali non è una puntigliosa speculazione su costrutti astratti, ma un passo fondamentale verso la riduzione della sofferenza delle persone.

### 3. La proposta del RDoC

Nel 2008, uno dei più importanti istituti di ricerca federali degli Stati Uniti che si occupano di salute mentale, il *National Institute of Mental Health* (NIMH), ha dichiarato nel suo “Piano Strategico” come obiettivo “sviluppare, a fini di ricerca, nuovi modi di classificare i disturbi mentali basati su dimensioni neurobiologiche e comportamentali” (Sanislow et al., 2010). Al fine di raggiungerlo, l’anno seguente, ha sviluppato il Research Domain Criteria. Si tratta di un quadro di riferimento alternativo per la ricerca sulle malattie mentali, volto alla creazione di una base di evidenze unificate utili per le classificazioni future. Risponde all’esigenza, espressa da molti professionisti, di cambiare paradigma nell’indagare le malattie mentali, al fine di comprenderne più a fondo i meccanismi sottostanti (Insel et al., 2010). Non è dunque una nuova nosologia pronta per l’uso, ma una guida a supporto della ricerca.

#### 3.1 Idee alla base del progetto

Il RDoC si basa su tre assunti (Insel et al., 2010; Morris & Cuthbert, 2012).

In primo luogo, le malattie mentali sono concepite come malattie del cervello. A differenza dei disturbi neurologici, che sono causati da lesioni di specifiche regioni cerebrali, esse sono caratterizzate da disfunzioni nei circuiti neurali, dunque più sistemiche e distribuite.

Ne consegue, come secondo assunto, che sia necessario, per una più profonda comprensione delle manifestazioni cliniche, studiare i circuiti cerebrali, in quanto ad esse sottostanti. Gli strumenti delle neuroscienze oggi rendono questa sfida, fino a qualche decennio fa impensabile, non inverosimile.

Terza idea di base è che i dati ottenuti attraverso questo cambio di prospettiva porteranno in ultima analisi all’individuazione di *biomarker*, ovvero parametri molecolari e neurobiologici che si potranno aggiungere a sintomi e segni nella descrizione delle malattie mentali. L’obiettivo è contribuire al procedere nella direzione della cosiddetta “medicina di precisione”, ovvero verso una personalizzazione della diagnosi e delle terapie il più possibile basata sulle caratteristiche individuali dei pazienti. Questo modello, per ragioni economiche e

tecnologiche, è forse oggi impossibile da implementare completamente, anche per la medicina stessa. Tuttavia, è ciò a cui si dovrebbe sempre tendere.

### 3.2 Matrice

Il RDoC è una struttura di riferimento alternativa per condurre studi sulle malattie mentali. Per renderla più chiara e fruibile, il NIMH l'ha schematizzata in una matrice (Figura 1).

Nelle righe vi sono i “domini”, ampie aree di funzionamento psicologico e comportamentale, ciascuno dei quali è stato associato a specifici circuiti cerebrali e processi neurobiologici. Essi includono i sistemi che regolano la risposta agli stimoli positivi e negativi, le funzioni cognitive, i processi sociali, i meccanismi di attivazione e omeostatici, la percezione e il movimento (si vedano le righe della Figura 1). Ogni dominio è ulteriormente scomposto in “costrutti”, specifici processi all'interno di ciascuna funzione, anch'essi implementati da particolari meccanismi neurali. Questa suddivisione è volta a semplificare la complessità del funzionamento mentale in unità più gestibili per la ricerca. I domini e i loro costrutti sono stati definiti nel corso di *workshop* ad hoc, sulla base di evidenze empiriche rilevanti. In questi incontri, esperti di diverse discipline hanno svolto un'approfondita revisione della letteratura e si sono confrontati al fine di stabilire quali fosse più appropriato includere, fornirne una definizione e possibili modalità per misurarli.

Ogni dominio può essere esplorato attraverso livelli di analisi differenti, che costituiscono le colonne della matrice. Essi spaziano dall'identificazione di geni e molecole, a rilevazioni dell'attività cerebrale o di parametri fisiologici periferici, fino a autovalutazioni e misurazioni comportamentali (si vedano le colonne della Figura 1).

Le celle date dall'intersezione tra righe e colonne contengono i dati ottenuti dagli studi effettuati con questa impostazione. Le evidenze che vengono in questo modo accumulate sono raggruppate e consultabili sul sito ufficiale del NIMH, nella sezione *RDoC Matrix*. Ciò risulta particolarmente utile perché permette di rimanere aggiornati sulle principali scoperte mantenendo una visione d'insieme.

	<i>Unit of Analysis</i>							
	Gene	Molecules	Cells	Circuits	Physiology	Behavior	Self-Report	Paradigms
<b>Domain (Construct)</b>								
<b>Negative Valence Systems</b>								
Acute threat								
Potential threat								
Sustained threat								
Loss								
Frustrative nonreward								
<b>Positive Valence Systems</b>								
Approach motivation								
Initial responsiveness to reward								
Sustained responsiveness to reward								
Reward learning								
Habit								
<b>Cognitive Systems</b>								
Attention								
Perception								
Declarative memory								
Language behavior								
Cognitive control								
Working memory								
<b>Systems for Social Processes</b>								
Affiliation and attachment								
Social communication								
Perception and understanding of self								
Perception and understanding of others								
<b>Arousal and Regulatory Systems</b>								
Arousal								
Circadian rhythms								
Sleep and wakefulness								

Figura 1. Matrice del RDoC, prima versione: nelle righe i domini di funzionamento (tra cui manca il sistema sensomotorio, aggiunto nel 2019) con i loro costrutti specifici; nelle colonne i livelli di analisi.

### 3.3 Approccio

Sono diverse le caratteristiche che contraddistinguono la modalità di fare ricerca attraverso il *framework* RDoC.

Una prima differenza generale riguarda la logica adottata nell'indagare le malattie mentali. Il RDoC è un approccio di ricerca traslazionale, ossia che mira a trasformare studi di base in applicazioni cliniche (Cuthbert & Insel, 2013; Morris et al., 2022). Per colmare il divario che sussiste tra queste due aree, i fondatori del progetto RDoC ritengono che sia opportuno partire dallo studio del funzionamento del cervello e dei processi psicologici normali, e dei modi in cui questi possano venire compromessi, anziché affidarsi a categorie diagnostiche con numerosi limiti. Si tratta dunque di un processo inverso a quello comunemente

svolto negli studi clinici, che consiste nello scegliere un disturbo già definito per poi ricercare elementi patologici ad esso collegati. Ad esempio, invece di riunire pazienti con diagnosi di schizofrenia, effettuata sulla base della manifestazione clinica, e, paragonandoli a soggetti sani, individuare disfunzioni e concludere che esse siano caratteristiche precipue della categoria diagnostica, il RDoC suggerisce di esplorare il funzionamento dei normali sistemi potenzialmente coinvolti, tra cui il sistema di elaborazione delle informazioni sensoriali o il sistema cognitivo ad esempio, e come le alterazioni in questi possano portare a sintomi come allucinazioni e deliri.

Un secondo aspetto centrale nel RDoC, strettamente collegato alla sua prospettiva traslazionale, è la concezione dimensionale della psicopatologia. Essa è opposta alla categoricità tipica dei sistemi di classificazione attuali, che rimandano l'idea che ci sia una distinzione netta tra normalità e anormalità, dunque considerabili come condizioni qualitativamente diverse, e che i vari disturbi siano entità separate tra loro, con confini ben definiti. Misurazioni sempre più sofisticate, sia biologiche che comportamentali, su scale quantitative, suggeriscono invece che le funzioni, i tratti e le caratteristiche delle persone varino su un continuum, non in modo discreto. Per questo motivo, il RDoC incoraggia a studiare l'intero *range* delle variazioni possibili lungo le dimensioni, rappresentate dai costrutti della matrice. Questo, concretamente, si esplica nel finanziare studi caratterizzati da una selezione meno rigida dei partecipanti. Sono favoriti i disegni sperimentali che analizzano uno o più costrutti in campioni che comprendano diverse diagnosi con aspetti in comune (ad esempio, disturbi psicotici o internalizzanti), che non escludano condizioni subcliniche e diagnosi di disturbo "non altrimenti specificato". Non verrà invece data priorità a confronti tra una categoria diagnostica e controlli, in quanto sono paradigmi che non tengono conto della natura dimensionale della psicopatologia.

Attraverso questi studi che esplorano meccanismi transdiagnostici, si facilita l'individuazione di sottogruppi con disfunzioni simili, indipendenti dalle categorie tradizionali. Un altro obiettivo reso possibile da questo approccio è stabilire soglie che demarchino vari livelli di disfunzione all'interno delle varie dimensioni trasversali ai disturbi. Sia sottogruppi più consistenti che *cut-off* più precisi

potrebbero portare in ultima analisi a una maggior specificazione dei trattamenti e a una più efficace prevenzione.

Un'altra caratteristica fondamentale del RDoC è la sua alta interdisciplinarietà. Punto centrale di questo progetto è facilitare l'integrazione di diversi livelli di analisi, al fine di ottenere una visione sempre più coerente e comprensiva delle malattie mentali (Sanislow et al., 2010). Per ovviare alla frammentata letteratura che le caratterizza, si vogliono accumulare e integrare evidenze di diversa natura. Il NIMH invita dunque ad acquisire dati da sistemi di risposta differenti (si vedano le *Unit of Analysis* in Figura 1) e a condurre analisi integrative su di essi (Morris et al., 2022). Quali unità di analisi impiegare dipenderà dalle specifiche domande di ricerca (Morris & Cuthbert, 2012). È però fondamentale non limitarsi a una sola e tentare il più possibile di spaziare utilizzando diverse tipologie di misurazioni.

Infine, il RDoC sottolinea l'importanza di tenere in considerazione il neurosviluppo e la sua modulazione da parte di fattori ambientali (Cuthbert, 2022; Morris & Cuthbert, 2012). Il sistema nervoso non solo è estremamente malleabile nell'infanzia e nell'adolescenza, periodi in cui la sua maturazione è fortemente influenzata dall'ambiente, inteso sia come esposizione a determinate sostanze, che come eventi stressanti, fino all'ambiente familiare e culturale. Queste esperienze hanno un effetto estremamente amplificato nei primi anni di vita, ma provocano cambiamenti nel cervello durante tutta l'esistenza, attraverso meccanismi di plasticità cerebrale e epigenetici. Ci sono sempre più evidenze a supporto del fatto che molte malattie mentali abbiano origini nel neurosviluppo, vale a dire che non c'è un unico gene o gruppo di geni che le determina, ma una predisposizione genetica a molti disturbi che interagisce bidirezionalmente con l'ambiente, risultando in diverse perturbazioni dei sistemi cerebrali e del funzionamento (Cuthbert, 2014). Studiando, attraverso una "lente RDoC", come funzioni dimensionali evolvono nell'arco della vita interagendo con l'ambiente, si potranno individuare traiettorie evolutive indipendenti dalle diagnosi. Rispetto a fattori di rischio associati a diverse categorie diagnostiche, queste traiettorie potrebbero risultare più informative per la prevenzione. Ad esempio, sarebbero d'aiuto nel definire meglio predittori della prognosi, così come condizioni di rischio e di

resilienza. L'importanza del considerare le interazioni bidirezionali tra neurosviluppo e ambiente che modulano i domini di funzionamento non emerge dalla matrice rappresentativa dell'approccio. I responsabili del progetto RDoC, però, hanno aggiornato la rappresentazione grafica, rendendola più immediata (Figura 2).

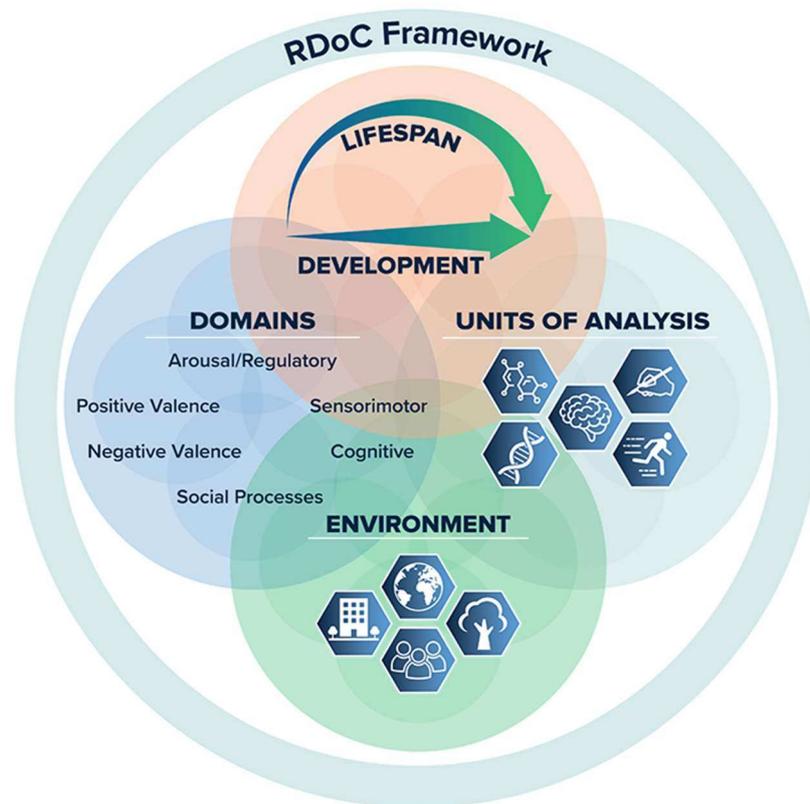


Figura 2. Rappresentazione grafica dell'approccio RDoC: sono messe in evidenza le principali caratteristiche del *framework*: l'esplorazione traslazionale di domini di funzionamento non limitata da categorie diagnostiche (*Domains*), l'integrazione di diversi livelli di misurazione (*Unit of analysis*), la considerazione dello sviluppo nell'arco della vita (*Development* e *Lifespan*) e della sua interazione con l'ambiente (*Environment*).

È importante ribadire che il RDoC è un nuovo framework per la ricerca, ideato per ovviare alle rigidità e limitazioni involontariamente generate dai sistemi classificatori correnti. Non è, quindi, una nosologia pronta per l'uso clinico, ma un progetto per aggiornare classificazioni future. Inoltre, nei vari articoli in cui il

RDoC viene presentato, il NIMH chiarisce spesso che non vi sia alcun tipo di conflitti d'interessi con l'APA e l'OMS, e che anzi essi abbiano collaborato nella formulazione del progetto RDoC (Insel et al., 2010).

### **3.4 Flessibilità**

Una fondamentale condizione per la riuscita del RDoC è che esso mantenga una struttura dinamica e flessibile. È sottolineato in ogni articolo in cui ne si parla che non si tratta di un riferimento fisso e immutabile da seguire rigidamente, ma che di una guida provvisoria, costantemente in evoluzione e adattabile in funzione di nuove informazioni (Cuthbert, 2014; Insel et al., 2010; Insel, 2014; Morris et al., 2022; Morris & Cuthbert, 2012). I costrutti sono solo esempi di dimensioni promettenti da studiare, non un set definitivo: la validazione di nuovi costrutti o il affinamento di quelli già presenti nella matrice è considerata una priorità (Cuthbert, 2014; Morris et al., 2022), così come l'incorporazione di tecniche di misurazione innovative (Cuthbert, 2022). Vengono periodicamente svolti workshop dedicati alle revisioni della matrice e a generali rivalutazioni e ripensamenti riguardo l'approccio. Per chiarire se il RDoC sia sulla direzione giusta, ci vorrà sicuramente tempo. Quando è stato proposto, i fondatori osservarono che sarebbe anche potuto, in ultima analisi, fallire (Insel et al., 2010). Tuttavia, la sua natura flessibile è coerente con le ragioni per cui è stato proposto, ossia contrastare la reificazione di costrutti psicologici, e con una visione della scienza come una continua impresa autocorrettiva.

### **3.5 Studi esemplificativi**

In questa sezione, verranno presentate sinteticamente due ricerche che rappresentano esempi di applicazioni dell'approccio RDoC.

Clementz e collaboratori hanno studiato le psicosi attraverso un paradigma transdiagnostico, dimensionale e integrativo (Clementz et al., 2016). Le ragioni dell'esperimento risiedono nel fatto che vi siano molte evidenze che contrastano la netta separazione tra i due più rilevanti disturbi psicotici, schizofrenia e disturbo bipolare, effettuata negli ultimi anni dell'800 dallo psichiatra tedesco Kraepelin (Clementz et al., 2016; Craddock & Owen, 2010). Questa distinzione

permane ancora nei sistemi di classificazione, nonostante le due sindromi mostrino molti punti di sovrapposizione. Riprendendo un esempio precedentemente utilizzato, così come il diabete può essere dovuto alla resistenza all'insulina o alla distruzione di cellule che la producono, le manifestazioni psicotiche potrebbero essere il risultato di meccanismi diversi che, se individuati, potrebbero portare allo sviluppo di trattamenti più specifici, mirati su di essi. Questa ipotesi, supportata dalla alta eterogeneità dei disturbi psicotici, è alla base dello studio di Clementz, che ha individuato, all'interno dello spettro dei disturbi psicotici, tre sottotipi con pattern biologici e comportamentali simili, indipendenti dalle diagnosi. Sono state applicate, a pazienti con diagnosi di schizofrenia, disturbo bipolare e disturbo schizoaffettivo (condizione caratterizzata da una combinazione di sintomi tipici della schizofrenia, come allucinazioni e deliri, e del disturbo bipolare, come depressione e mania), a loro parenti e a soggetti sani, un'ampia gamma di misure neurobiologiche e comportamentali (elettroencefalografia, risonanza magnetica strutturale e funzionale, compiti comportamentali, questionari). La moltitudine di dati raccolti è stata ridotta, clusterizzata e visualizzata attraverso complesse analisi multivariate. Da queste, sono emersi tre sottogruppi del campione con differenze significative, relative principalmente a due domini: reattività sensomotoria e controllo cognitivo. Sono stati denominati dagli autori "biotipi", a indicare che si tratti di fenotipi biologicamente distinti. Il primo biotipo è caratterizzato da importanti compromissioni in entrambi i domini, il secondo presenta deficit solamente in quello cognitivo, il terzo è caratterizzato da una generale minor compromissione. Studi con questa impostazione, che identificano diversi pattern biologici e comportamentali all'interno di sindromi eterogenee, possono risultare di estrema utilità per ridefinire le categorie diagnostiche e sviluppare trattamenti mirati sui meccanismi sottostanti la manifestazione clinica.

La prospettiva RDoC può essere assunta non solo raccogliendo nuovi dati, ma anche analizzandone di preesistenti. Un contributo di questo genere è una rassegna dei principali meccanismi patofisiologici sottostanti alla vulnerabilità alla depressione (Dell'Acqua et al., 2023). Tra i numerosissimi studi esaminati, essa include sia esperimenti condotti seguendo le linee guida del RDoC, sia

articoli precedenti alla nascita del progetto. Migliorare la prevenzione di una condizione particolarmente debilitante come quella depressiva, spesso associata a ideazioni suicidarie, è di fondamentale importanza. Gli autori sostengono che l'approccio categorico non lo faciliti, e che il RDoC invece possa costituire un buon paradigma identificare condizioni a rischio e relativi biomarker. È stata quindi adottata una prospettiva dimensionale, esaminando le evidenze di alterazioni psicofisiologiche non di soggetti con una diagnosi di disturbo depressivo maggiore, ma in un campione di soggetti o disforici, oppure che hanno avuto in passato un episodio depressivo maggiore, o ancora con una storia familiare di depressione. I risultati sono organizzati nell'articolo in sezioni corrispondenti ai domini della matrice RDoC: in ognuna vengono descritte le principali alterazioni, relative allo specifico sistema cerebrale analizzato. Questi biomarker, riscontrabili in soggetti a rischio di sviluppare un disturbo depressivo, potrebbero risultare potenzialmente utili per interventi precoci.

## **4. Conclusioni**

### **4.1 Situazione attuale**

Nel decennio trascorso dalla sua creazione, il RDoC ha attirato considerevole attenzione, impattando significativamente la disciplina psicologica. Comprende più di 150000 pubblicazioni l'ampio corpus di esperimenti e commenti che ha generato (Cuthbert, 2022). Da un lato, ha acceso dibattiti sia nella ricerca accademica, che riguardanti la pratica clinica, fino a riflessioni filosofiche, che sono stati un contributo fondamentale per la formulazione di ulteriori concettualizzazioni alternative delle malattie mentali. Inoltre, gli esperimenti che studiano meccanismi patologici prescindendo dalle diagnosi sono quelli che hanno subito un aumento maggiore negli ultimi anni (Morris et al., 2022). Questi sono solo alcuni dati che mostrano come il RDoC abbia contribuito all'adozione di un atteggiamento più critico nel modo di pensare e studiare alle malattie mentali, aiutando quindi a procedere collettivamente verso la direzione di assessment e trattamenti più precisi. Parallelamente, grazie ai finanziamenti del NIMH a ricerche basate sul suo approccio, ha concretamente reso possibile lo sviluppo di nuovi trattamenti mirati sui meccanismi transdiagnostici che incoraggia a studiare. Ad esempio, lo studio del sistema della ricompensa ha portato a sviluppi nel trattamento del sintomo dell'anedonia, trasversale a diverse diagnosi: un antagonista di un recettore per gli oppioidi, aumentando l'attivazione del corpo striato ventrale durante l'anticipazione della ricompensa, è risultato efficace nell'alleviare la sensazione di anedonia in pazienti con disturbi dell'umore e disturbi d'ansia (Morris et al., 2022). Similmente, l'approfondimento del dominio sensomotorio ha permesso di riscontrare miglioramenti nel rallentamento psicomotorio in un campione di pazienti con schizofrenia e disturbo depressivo maggiore grazie alla stimolazione magnetica transcranica inibitoria dell'area motoria supplementare (Walther et al., 2020).

### **4.2 Limiti e prospettive future**

Essendo il RDoC un progetto recente, innovativo e a lungo termine, non è certo privo di limiti, né esente da critiche.

Una prima comune accusa mossa è quella di riduzionismo. Essa, secondo i fondatori del RDoC, nasce da un'erronea interpretazione degli assunti di questo approccio e della sua attenzione alle componenti biologiche (Morris et al., 2022). Alcuni studiosi ritengono che le variabili psicologiche e sociali non siano ben catturate da questo *framework* e che vengano perciò tralasciate (Cuthbert, 2014; Lilienfeld, 2014). Il rischio è che, anziché favorire una visione unitaria della psicopatologia, esso risulti in una ipersemplicificazione della sua ricchezza. Per evitare ciò, è importante seguire le indicazioni che il NIMH si è sempre premurato di dare, in quanto consapevole di questa possibilità. La struttura della matrice è stata pensata per facilitare l'integrazione di risultati; in essa, sono stati inseriti soltanto costrutti che fossero misurabili in modi diversi; lo stesso termine "unità di analisi" enfatizza un approccio integrativo, invitando a dare lo stesso peso alle classi di misurazioni e a non privilegiarne alcune a discapito di altre. I ricercatori che vogliono seguire la logica del RDoC nei loro studi devono quindi tenere a mente che in essa sia compresa una visione multidimensionale delle malattie mentali, orientata alla comprensione delle relazioni tra i vari sistemi di risposta. È anche vero, però, che non sia semplice formulare domande di ricerca e implementare paradigmi sperimentali che tengano completamente conto della complessità eziologica, biologica e fenomenologica delle malattie mentali. Per questi motivi, il NIMH è attualmente impegnato nel supportare ricerche per lo sviluppo e le applicazioni di metodi computazionali, potenti strumenti per analizzare dataset multivariati e ad alta dimensionalità. Inoltre, promuove anche l'incorporazione di nuove classi di misurazioni nelle unità di analisi della matrice. A questo proposito, un esempio di area promettente e con particolare validità ecologica è il *digital phenotyping*. Esso consiste nell'uso di smartphone e altri dispositivi elettronici per raccogliere una grande varietà di dati (spostamenti del GPS, numero di contatti sociali, brevi valutazioni cognitive, misure fisiologiche), difficilmente ottenibili da altre fonti, misurando così il comportamento e gli stati psicologici in modo passivo e non invasivo. Un ulteriore esempio di tecnologia avanzata che permette di ottenere misurazioni potenzialmente rivoluzionarie è rappresentato dal *natural language processing*, ossia l'elaborazione digitale di vari materiali testuali. Uno studio recente mostra come, dall'analisi digitale di

testi e narrazioni di pazienti, è possibile estrarre misure dei domini RDoC predittive di risultati clinici, come la durata del ricovero o l'aumento del rischio di riammissione (McCoy et al., 2018).

Il secondo principale rischio dell'utilizzo del RDoC, individuato dai fondatori del progetto e da altri esperti, è quello di affidarsi troppo alla matrice, tralasciando il resto del framework. La matrice è un modo immediato per rappresentarlo, ma non lo esaurisce. Prima di utilizzarla come guida, è raccomandato il prendere consapevolezza dei principi fondanti il RDoC. Sarebbe opposto agli obiettivi del progetto se i domini e i costrutti della matrice venissero reificati così come lo sono state le categorie diagnostiche. La flessibilità del RDoC è perciò ribadita in ogni articolo in cui viene presentato e concretizzata in raffinamenti continui del *framework*. Esempi sono l'aggiunta del sistema sensomotorio ai domini, di fronte all'evidenza della sua implicazione in numerose condizioni psicopatologiche, la riorganizzazione dei costrutti del sistema della valenza positiva, il cambio della rappresentazione grafica dell'approccio (Figura 2) in una più immediata rispetto alla matrice.

Infine, è stata criticata l'eccessiva fiducia nelle misure di laboratorio (Lilienfeld, 2014). È importante che nelle ricerche non si trascuri l'errore di misurazione, ma che vengano sempre considerate le proprietà psicometriche degli strumenti utilizzati nel trarre conclusioni dai risultati. Ad esempio, una ricerca che utilizzi la risonanza magnetica funzionale deve tenere in conto, nell'interpretazione dei risultati, che essa ha una bassa affidabilità test-retest (Cuthbert, 2022).

In generale, nonostante il progetto RDoC appaia promettente, è importante mantenere cautela e evitare che un eccessivo ottimismo impedisca di vedere eventuali debolezze (Lilienfeld, 2014). Se invece esse vengono riconosciute e analizzate, possono costituire il punto di partenza per correzioni decisive.



## 5. Bibliografia

Casey, B. J., Craddock, N., Cuthbert, B. N., Hyman, S. E., Lee, F. S., & Ressler, K. J. (2013). DSM-5 and RDoC: Progress in psychiatry research? *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(11), 810–814. <https://doi.org/10.1038/nrn3621>

Clark, L. A., Cuthbert, B., Lewis-Fernández, R., Narrow, W. E., & Reed, G. M. (2017). Three Approaches to Understanding and Classifying Mental Disorder: *ICD-11*, *DSM-5*, and the National Institute of Mental Health’s Research Domain Criteria (RDoC). *Psychological Science in the Public Interest*, *18*(2), 72–145. <https://doi.org/10.1177/1529100617727266>

Clarkin, J. F., & Huprich, S. K. (2011). Do DSM-5 Personality Disorder Proposals Meet Criteria for Clinical Utility? *Journal of Personality Disorders*, *25*(2), 192–205. <https://doi.org/10.1521/pedi.2011.25.2.192>

Clementz, B. A., Sweeney, J. A., Hamm, J. P., Ivleva, E. I., Ethridge, L. E., Pearlson, G. D., Keshavan, M. S., & Tamminga, C. A. (2016). Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers. *American Journal of Psychiatry*, *173*(4), 373–384. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14091200>

Coombes, B. J., Landi, I., Choi, K. W., Singh, K., Fennessy, B., Jenkins, G. D., Batzler, A., Pendegraft, R., Nunez, N. A., Gao, Y. N., Ryu, E., Wickramaratne, P., Weissman, M. M., Regeneron Genetics Center, Pathak, J., Mann, J. J., Smoller, J. W., Davis, L. K., Olfson, M., ... Biernacka, J. M. (2023). The genetic contribution to the comorbidity of depression and anxiety: A multi-site electronic health records study of almost 178 000 people. *Psychological Medicine*, *53*(15), 7368–7374. <https://doi.org/10.1017/S0033291723000983>

Craddock, N., & Owen, M. J. (2010). The Kraepelinian dichotomy – going, going ... but still not gone. *British Journal of Psychiatry*, *196*(2), 92–95. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.073429>

- Cuthbert, B. N. (2014). The RDoC framework: Facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology: Forum - The Research Domain Criteria Project. *World Psychiatry, 13*(1), 28–35. <https://doi.org/10.1002/wps.20087>
- Cuthbert, B. N. (2015). Research Domain Criteria: Toward future psychiatric nosologies. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 17*(1), 89–97. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.1/bcuthbert>
- Cuthbert, B. N. (2022). Research Domain Criteria (RDoC): Progress and Potential. *Current Directions in Psychological Science, 31*(2), 107–114. <https://doi.org/10.1177/09637214211051363>
- 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>
- Dell'Acqua, C., Palomba, D., Patron, E., & Messerotti Benvenuti, S. (2023). Rethinking the risk for depression using the RDoC: A psychophysiological perspective. *Frontiers in Psychology, 14*, 1108275. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1108275>
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed). (2013). American psychiatric association.
- Hyman, S. E. (2007). Can neuroscience be integrated into the DSM-V? *Nature Reviews. Neuroscience, 8*(9), 725–732. <https://doi.org/10.1038/nrn2218>
- Hyman, S. E. (2010). The diagnosis of mental disorders: The problem of reification. *Annual Review of Clinical Psychology, 6*, 155–179. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091532>

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>

Insel, T. R. (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>

Kapur, S., Phillips, A. G., & Insel, T. R. (2012). Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Molecular Psychiatry*, *17*(12), 1174–1179. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.105>

Kring, A. M., & Johnson, S. L. (2023). *Psicologia clinica* (S. Messerotti Benvenuti, A c. Di; Dell' Acqua, Trad.; 6. edizione italiana condotta sulla 15. edizione americana.). Zanichelli.

Lilienfeld, S. O. (2014). The Research Domain Criteria (RDoC): An analysis of methodological and conceptual challenges. *Behaviour Research and Therapy*, *62*, 129–139. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.07.019>

McCoy, T. H., Yu, S., Hart, K. L., Castro, V. M., Brown, H. E., Rosenquist, J. N., Doyle, A. E., Vuijk, P. J., Cai, T., & Perlis, R. H. (2018). High Throughput Phenotyping for Dimensional Psychopathology in Electronic Health Records. *Biological Psychiatry*, *83*(12), 997–1004.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.011>

Morris, S. E., & Cuthbert, B. N. (2012). Research Domain Criteria: Cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *14*(1), 29–37. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.1/smorris>

Morris, S. E., Sanislow, C. A., Pacheco, J., Vaidyanathan, U., Gordon, J. A., & Cuthbert, B. N. (2022). Revisiting the seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*, 20(1), 220. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02414-0>

Sanislow, C. A., Pine, D. S., Quinn, K. J., Kozak, M. J., Garvey, M. A., Heinssen, R. K., Wang, P. S.-E., & Cuthbert, B. N. (2010). Developing constructs for psychopathology research: Research domain criteria. *Journal of Abnormal Psychology*, 119(4), 631–639. <https://doi.org/10.1037/a0020909>

Walther, S., Alexaki, D., Schoretsanitis, G., Weiss, F., Vladimirova, I., Stegmayer, K., Strik, W., & Schäppi, L. (2020). Inhibitory Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Treat Psychomotor Slowing: A Transdiagnostic, Mechanism-Based Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Schizophrenia Bulletin Open*, 1(1), sgaa020. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa020>

Wing, L., Gould, J., & Gillberg, C. (2011). Autism spectrum disorders in the DSM-V: Better or worse than the DSM-IV? *Research in Developmental Disabilities*, 32(2), 768–773. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.11.003>

Zimmerman, M., Ellison, W., Young, D., Chelminski, I., & Dalrymple, K. (2015). How many different ways do patients meet the diagnostic criteria for major depressive disorder? *Comprehensive Psychiatry*, 56, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.09.007>