Как нарушения нейропсихического развития вписываются в трансдиагностические психиатрические рамки? Включение нового спектра нарушений нейропсихического развития

Giorgia Michelini[1,2], Christina O. Carlisi[3], Nicholas R. Eaton[4], Jed T. Elison[5], John D. Haltigan[6], Roman Kotov[7], Robert F. Krueger[8], Robert D. Latzman[9], James J. Li[10,11], Holly F. Levin-Aspenson[12], Giovanni A. Salum[13-15], Susan C. South[16], Kasey Stanton[17], Irwin D. Waldman[18], Sylia Wilson[5]

[1]Department of Biological and Experimental Psychology, School of Biological and Behavioural Sciences, Queen Mary University of London, London, UK; [2]Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; [3]Division of Psychology and Language Sciences, University College London, London, UK; [4]Department of Psychology, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; [5]Institute of Child Development, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; [6]Department of Psychiatry, Division of Child and Youth Mental Health, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; [7]Department of Psychiatry, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; [8]Department of Psychology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; [9]Takeda Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA; [10]Department of sychology, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA; [11]Waisman Center, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA; [12]Department of Psychology, University of North Texas, Denton, TX, USA; [13]Child Mind Institute, New York, NY, USA; [14]Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; [15]Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento para a Infância e Adolescência, São Paulo, Brazil; [16]Department of Psychological Sciences, College of Health and Human Sciences, Purdue University, West Lafayette, IN, USA; [17]Department of Psychology, University of Wyoming, Laramie, WY, USA; [18]Department of Psychology, Emory University, Atlanta, GA, USA.

Проявления расстройств аутистического спектра, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, расстройств развития учебных навыков, интеллектуальных нарушений, а также расстройств коммуникации и моторики обычно проявляются в раннем возрасте и связаны с атипичным развитием нервной системы. В DSM-5 и МКБ-11 эти «нарушения нейропсихического развития» объединены в одну группу, чтобы отразить их общие характеристики. Тем не менее категориальный подход в диагностике создает значительные проблемы как в исследовательских, так и в клинических условиях (например, высокая сопутствующая встречаемость, произвольные диагностические границы, высокая гетерогенность внутри расстройства). Принятие трансдиагностического размерного подхода обеспечивает полезную альтернативу для устранения этих ограничений, учета общих основ нарушений нейроразвития и характеристик их общей сопутствующей встречаемости и непрерывности развития с другими психическими нарушениями. Особенности нейроразвития не были должным образом рассмотрены в трансдиагностических психиатрических рамках, хотя это имело бы фундаментальное значение для исследований и клинической практики. Возрастающее количество исследований структуры нейроразвития и других психиатрических состояний указывает на то, что особенности нейроразвития группируются вместе, описывая «спектр нарушений нейропсихического развития» (neurodevelopmental spectrum). Исследования общих генетических основ, совпадающих когнитивных и нейронных профилей и схожего хода развития и эффективности стратегий поддержки/терапии указывают на обоснованность этого спектра. Кроме того, характеристика этого спектра наряду с другими психиатрическими измерениями имеет клиническую значимость, поскольку она обеспечивает более полное представление о потребностях и сильных сторонах человека и большую прогностическую ценность, чем диагностические категории. Основываясь на этом убедительном массиве доказательств, мы утверждаем, что включение нового спектра нарушений нейроразвития в трансдиагностические рамки имеет значительный потенциал для трансформации нашего понимания, классификации, оценки и клинической практики в отношении нейроразвития и других психических нарушений.

Ключевые слова: нарушения нейроразвития, трансдиагностический подход, спектр нарушений нейроразвития, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания/гиперактивности, интеллектуальные нарушения, нарушение развития учебных навыков, расстройства коммуникации и моторики

Giorgia Michelini, Christina O. Carlisi, Nicholas R. Eaton et al. Where do neurodevelopmental conditions fit in transdiagnostic psychiatric frameworks? Incorporating a new neurodevelopmental spectrum. ***World Psychiatry*****. 2024;23(3):333-357**

Трудности с социальной коммуникацией, вниманием, обучением, двигательными и когнитивными способностями в процессе развития затрагивают до 15% людей во всем мире, причем многие другие испытывают проблемы подпорогового уровня[1,2]. Эти особенности перечислены в качестве критериев для нарушений, включая расстройство аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), нарушения интеллектуального развития, нарушения развития учебных навыков, двигательные нарушения (например, синдром Туретта, нарушение развития координации движений) и различные нарушения речи, языка и коммуникации (например, социальное расстройство коммуникации) в традиционных диагностических руководствах.

Последние издания этих руководств, DSM-5[3] и МКБ-11[4] объединяют эти расстройства в группу нарушений нейропсихического развития, основываясь на «кластере нарушений нейроразвития», ранее предложенном в метаструктуре DSM/МКБ[5,6]. Основными причинами, которые привели к их включению в эту группу DSM/МКБ, являются их ранний возраст начала, относительно устойчивое течение, выраженные когнитивные трудности и высокая частота совместного возникновения[5].

Ограничения категориальных диагностических систем для классификации психических расстройств, включая нарушения нейропсихического развития, хорошо описаны[7-13]. В частности, и это особенно актуально для состояний, связанных с нейроразвитием, эти системы не предоставляют эффективных инструментов для рассмотрения широко распространенного совместного возникновения и совпадения между предположительно различными состояниями, а также их гетерогенности в рамках расстройства. Совместное возникновение и гетерогенность создают серьезные препятствия как в исследовательских (например, идентификация биомаркеров), так и в клинических (например, планирование лечения) условиях. Бинарные диагностические категории также мало чувствительны к лицам с подпороговыми, но значительными проявлениями, которым были бы полезны ранние поддержка/лечение.

Трансдиагностические дименсиональные подходы – включая Иерархическую таксономию (систематику) психопатологии (Hierarchical Taxonomy of Psychopathology – HiTOP)[8], иерархические причинно-следственные таксономии (hierarchical causal taxonomies)[12,14] и Исследовательские критерии доменов (Research Domain criteria – RDoC)[15,16] – предлагают альтернативные решения, предоставляя эмпирически обоснованные рамки для дименсиональной концептуализации психических расстройств. Эти модели включают дименсиональные конструкции, которые пересекают различные нарушения и учитывают их широко распространенную совместную встречаемость.

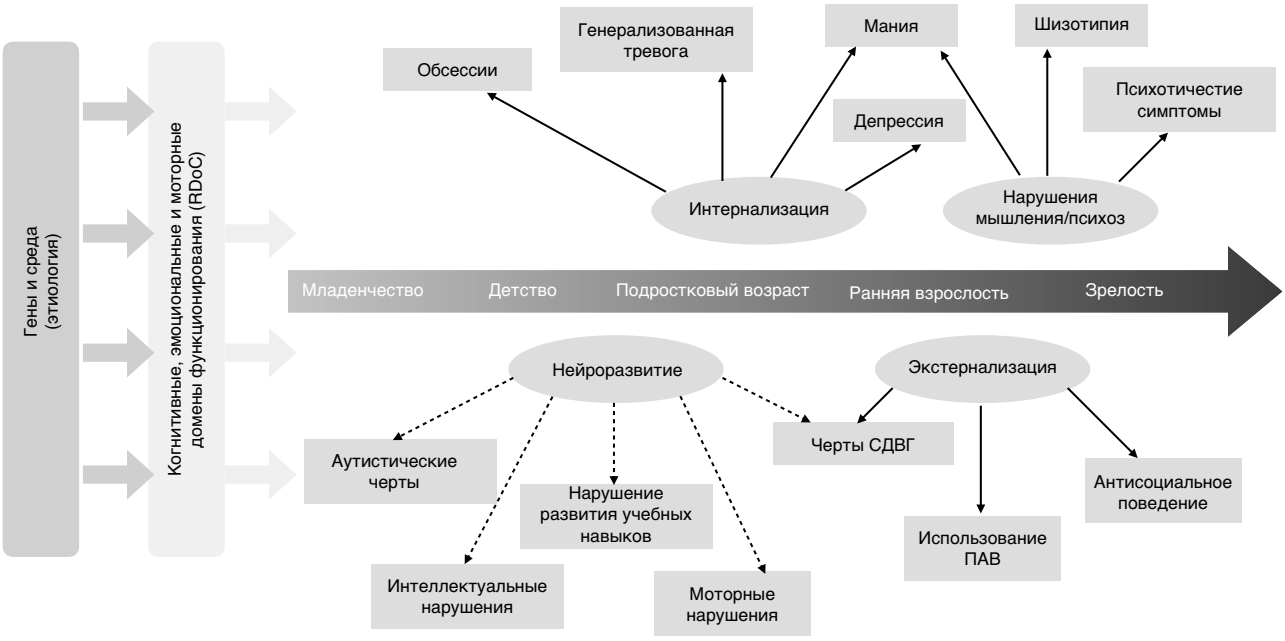


Рисунок 1. Графическое представление предлагаемого спектра нарушений нейропсихического развития, а также параметров, которые в настоящее время используются в рамках трансдиагностики. СДВГ – синдром дефицита внимания/гиперактивности, RDoc – критерии предметной области исследования

Специфические клинические особенности многих традиционно определяемых расстройств (например, психотических, депрессивных и тревожных расстройств) хорошо классифицируются в большинстве трансдиагностических дименсиональных моделей, например, через спектры/дименсии, такие как интернализация, экстернализация и психоз[17-19]. Однако на сегодняшний день подавляющее большинство исследований, изучающих совместное возникновение и структуру психических расстройств, которые лежат в основе современных трансдиагностических систем, были ограничены особенностями только некоторых нарушений нейропсихического развития (например, СДВГ[8,14,20]). Кроме того, эта литература (за несколькими заметными исключениями[21-23]) в основном сосредоточена на взрослых выборках и уделяет недостаточное внимание процессам развития[8,14,20]. В результате текущие трансдиагностические дименсиональные рамки в значительной степени опускают клинические особенности, которые характеризуют нарушения нейроразвития.

Совсем недавно исследователи и клиницисты начали рассматривать трансдиагностический подход к расстройствам нейропсихического развития[7,24-26], вместо того чтобы фокусироваться на отдельных расстройствах. Эти недавние концептуализации расширяют классификацию расстройств нейроразвития DSM/МКБ, которая включает в себя оценки тяжести таких состояний, как РАС и нарушения интеллектуального развития, а также концептуализацию аутизма как относящегося к «аутистическому спектру»[3,4]. Они также в целом согласуются с понятием нейроразнообразия[27-29], которое возникло в результате пропагандистского движения и совсем недавно использовалось в качестве обобщающего термина, охватывающего индивидуальные различия, связанные с нарушениями нейропсихического развития.

Как подчеркивалось в некоторых из этих предшествующих статей[7,24-26], трансдиагностический подход к нарушениями нейропсихического развития может способствовать лучшему пониманию частого совместного возникновения этих состояний и их гетерогенности как между людьми, так и у конкретного человека с течением времени[7,24,26]. Более того, до сих пор были предприняты лишь ограниченные усилия по принятию еще более широкого трансдиагностического подхода, который охватывает нарушения нейроразвития и другие психические расстройства, чтобы поместить первые в более широкую психиатрическую структуру.

У людей с нарушениями нейроразвития часто наблюдаются и другие психические расстройства, такие как проблемы с интернализацией и экстернализацией, либо одновременно, либо на более поздних этапах развития[30,31]. Тем не менее в клинических условиях этими сопутствующими или возникающими позже состояниями часто пренебрегают, так что люди с диагнозами, связанными с нарушениями нейропсихического развития, сталкиваются со значительными препятствиями в получении терапии при этих сопутствующих нарушениях[32]. В ответ на эти проблемы люди с нарушениями нейроразвития во всем мире поставили понимание их взаимосвязи с другими заболеваниями и устранение вышеуказанных барьеров в число первоочередных задач[32-35]. Совместный трансдиагностический подход, объединяющий как нарушения нейроразвития, так и другие психические расстройства, необходим для продвижения более эффективных и целостных подходов к терапии лиц с нарушениями нейроразвития и сопутствующими/последующими нарушениями психического здоровья на протяжении всей жизни.

Целью данной статьи является продвижение трансдиагностического подхода к нарушениям нейроразвития путем формального введения нового трансдиагностического «спектра нарушений нейропсихического развития» и его интеграции в существующие трансдиагностические дименсиональные рамки психических расстройств (см. рисунок 1). Мы приводим широкий обзор накапливающихся доказательств в поддержку предлагаемого нами спектра, включая его структурную (психометрическую) согласованность, обоснованность и практическую значимость, а также его размещение в более широких трансдиагностических рамках психических расстройств. Основываясь на этих доказательствах, мы концептуализируем этот спектр как широкую скрытую дименсию, отражающую общие черты и основы индивидуальных различий во внимании, социальной коммуникации, обучении, двигательных и когнитивных способностях, которые чаще всего проявляются на ранних стадиях развития, с относительно стабильным типом течения и сопровождаются частично перекрывающимися мозговыми и социально-когнитивными профилями.

Мы приходим к выводу, что в настоящее время накоплено достаточное количество доказательств, подтверждающих этот новый трансдиагностический спектр нарушений нейропсихического развития. В отличие от дискретных ди-

агнозов расстройств нейропсихического развития DSM/МКБ, этот спектр явно учитывает совместное возникновение признаков нарушений нейроразвития, их гетерогенное проявление, их различную тяжесть в популяции и их внутриндивидуальную изменчивость через диагностические границы (т.е. индивидуум переходит от уровня ниже диагностического порога к уровню выше данного состояния, например, РАС, или между границами различных состояний, например, РАС и СДВГ[36]).

Критически важно, что наша концепция также помещает спектр нарушений нейропсихического развития в трансдиагностические рамки психических расстройств в более широком смысле. Его включение в эти рамки, уже содержащие спектры/дименсии, охватывающие другие клинические характеристики, может способствовать новому пониманию взаимодействия между нарушениями нейроразвития и другими психическими расстройствами, тем самым напрямую влияя на будущие исследования и клиническую практику.

Стоит отметить с самого начала, что наше использование термина «нейроразвитие» подразумевается здесь как обозначение для предлагаемого нового спектра. Преимущество использования этого термина заключается в том, что он соответствует терминологии, принятой в DSM и МКБ, а также в большинстве литературы, рассмотренной в этой статье. Наше использование термина не подразумевает, что «нейронные» истоки развития этих состояний полностью выяснены, или что другие психические расстройства также не могут иметь свои корни в мозге или возникать на ранних стадиях развития. Например, были предложения признать проблемы «нейроразвития» в качестве отнтогенетической основы происхождения шизофрении, учитывая совпадение в ее этиологических механизмах с более ранними нарушениями нейроразвития[37,38]. Редкие генетические синдромы, такие как синдром ломкой Х-хромосомы и синдром Прадера-Вилли, также считались расстройствами нейроразвития[39]. Предлагаемый спектр нарушений нейропсихического развития в настоящее время не учитывает особенности других психических и генетических нарушений. Однако более пристальное внимание к перекрестным расстройствам и перспективам развития, чему способствует включение этого спектра в трансдиагностические рамки, дает возможность улучшить наше понимание путей развития других психических расстройств и сосуществования широкого спектра клинических проявлений (включая нарушения неврологического развития и поведенческие проблемы у лиц с генетическими синдромами).

СТРУКТУРНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

Основываясь на исследованиях и клинических наблюдениях относительно сочетания нарушений нейроразвития[40] и между этими состояниями и другими психическими расстройствами[31,41], все большее число исследований с применением факторного анализа включет оценку особенностей нейроразвития. Это позволило исследовать ковариацию внутри и между нарушениями нейроразвития и другими психическими расстройствами, при этом доступные исследования предоставили ключевые доказательства существования нарушений нейропсихического развития как спектра и поддержали его размещение среди других более устоявшихся спектров/дименсий в трансдиагностических рамках.

Исследования, которые выявили фактор нейроразвития

Впервые фактор, названный «нейроразвитием» (neurodevelopmental), был описан наряду с другими психиатрическими дименсиями в исследовании с использованием факторного анализа по Опроснику Ахенбаха (Child Behavior Checklist, CBCL) у почти 10 000 детей в рамках Исследования развития мозга и поведения детей и подростков (Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) study)[25]. Результаты показали трансдиагностическую структуру, включающую фактор нейроразвития вместе с факторами экстернализации, интернализации, соматоформных состояний и отрешенности. Этот фактор нейроразвития включал черты СДВГ (например, нарушение внимания, гиперактивность), аспекты двигательных расстройств (например, плохая координация, подергивания), черты, концептуально пересекающиеся между РАС и обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) (например, повторяющиеся мысли/обсессии и поведение/компульсии, странные идеи), и плохую успеваемость в школе. Более узкий фактор невнимательности, связанный с неврологическим развитием, в основном определяемый признаками СДВГ, также был выявлен с помощью пунктов Шкалы диагностики СДВГ у взрослых родителей (ASR) участников ABCD.

Интересно, что эти факторы, связанные с нейроразвитием, впервые появившиеся в трехфакторных моделях, были тесно связаны с факторами как интернализации, так и экстернализации в двухфакторных моделях более высокого уровня. Это открытие предполагает, что вновь возникающий фактор не является просто разделом спектра/дименсии экстернализации более высокого порядка, а скорее имеет связи с нарушениями как интернализации, так и экстернализации.

Фактор нейроразвития был воспроизведен в шести последующих исследованиях. Используя эквивалентный аналитический подход к вышеупомянутому исследованию ABCD[25], фактор нейроразвития, включающий нарушение внимания, гиперактивность/импульсивность, проблемы с исполнительными функциями и трудности в обучении, был выявлен в трансдиагностической выборке с нарушениями внимания и обучения[42]. Этот фактор возник вместе с факторами интернализации и социальной дезадаптации. Лонгитюдное исследование родителей и детей (Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)) в возрасте 7 и 13 лет продемонстрировал превосходное соответствие коррелированных факторных и бифакторных моделей, включая фактор нейроразвития (шкалы СДВГ и РАС) наряду с эмоциональными и поведенческими факторами по сравнению с моделями, включающими только эмоциональные и поведенческие факторы / факторы нейроразвития[43].

Кроме того, в двух исследованиях, в которых приняли участие несколько сотен тысяч детей и взрослых из шведского населения, был проверен фактор нейроразвития (определяемый диагнозами) в рамках двухфакторных структур, также включающих другие специфические факторы (например, экстернализацию, интернализацию) и фактор общей психопатологии (р)[44,45]. В одном из этих исследований также отдельно моделировался фактор СДВГ и были выявлены значительно более сильные фенотипические и генетические связи этого фактора с фактором нейроразвития, чем с факторами экстернализации и интернализации при контроле р, что согласуется с включением СДВГ в спектр нарушений нейропсихического развития (а не в спектр экстернализации).

Другое недавнее исследование взрослых шведских близнецов выявило фактор, влияющий на нейроразвитие, который включает в себя проявления СДВГ (невнимательность и дезорганизация) и РАС (социальные трудности), а также факторы интернализации, употребления психоактивных веществ и импульсивности[46]. Наконец, недавнее исследование, изучающее иерархическую структуру полного набора клинических признаков DSM-5 на основе данных в отдельных первичных и контрольных выборках взрослого населения, выявило фактор нейроразвития наряду с другими важными трансдиагностическими параметрами[47]. Этот широкий фактор, влияющий на нейроразвитие, включал в себя проявления РАС, СДВГ, а также трудности в обучении, общении, языке и речи.

Результаты этих исследований также согласуются с двумя дополнительными исследованиями, которые моделировали фактор нейроразвития с использованием различных особенностей и черт нейроразвития посредством подтверждающего факторного анализа[48,49]. Однако, поскольку эти исследования не включали другие психические нарушения, помимо показателей нейроразвития, их нельзя использовать для определения места фактора нейроразвития в более широкой трансдиагностической структуре.

Другие данные, подтверждающие выделение спектра нарушений нейропсихического развития

Несколько других направлений исследований (несмотря на то что термин «нейроразвитие» явно не используется) поддерживают интеграцию предлагаемого спектра в трансдиагностические дименсиональные модели. Во-первых, в эпидемиологическом исследовании детей и подростков с применением исследовательского[50] и подтверждающего факторного анализ[51] CBCL и Опросника оценки РАС и связанных с ним проблем развития (Опросник Ахенбаха) были выделены факторы «внимания и ориентации» и РАС, а также факторы интернализации, экстерналиации и р-фактор. Следует отметить, что черты СДВГ не группировались с экстернализацией, а скорее с ориентационными чертами РАС, и несколько шкал РАС имели значительные нагрузки как от фактора внимания и ориентации, так и от фактора РАС. Более того, анализ на уровне элементов показал, что черты РАС и СДВГ группировались вместе в модели, включающей фактор РАС/СДВГ и факторы интернализации и экстернализации, и дифференцировались на два отдельных фактора только в моделях с по крайней мере восемью более узкими факторами[52]. Это указывает на то, что некоторые особенности РАС и СДВГ могут образовывать широкий спектр, который может быть дополнительно дифференцирован по более конкретным факторам[52].

Во-вторых, в исследованиях, включающих как показатели личности, так и психического здоровья, были выявлены факторы, схожие со спектром нарушений нейропсихического развития. Недавний исследовательский факторный анализ пунктов из СДВГ, РАС и опросников для определения нормальных личностных характеристик и психопатологии у взрослых, показал, что невнимательность, гиперактивность/импульсивность и трудности с прагматическим языком группировались вместе, тогда как отчужденность нагружалась факторами отрешенности[53,54]. Другое исследование детей и подростков показало, что пункты отвлекаемости, организованности, достижений, гиперактивности и интеллекта нагружались вместе на фактор «организации» и отдельно от пунктов, относящихся к позитивной личности, проблемам поведения и факторам интернализации[55].

В-третьих, несколько предыдущих исследований с использованием двухфакторных моделей в выборках детей, подростков и взрослых продемонстрировали, что показатели РАС или СДВГ (особенно невнимательность) были исключительно или преимущественно охвачены р-фактором с незначительной нагрузкой на фактор экстернализации[56-64]. Это говорит о том, что РАС и СДВГ могут быть лучше охвачены другим фактором, не смоделированным в этих исследованиях, таким как фактор нейроразвития. Аналогичным образом, факторные аналитические исследования с использованием мер из Системы эмпирически обоснованной оценки Ахенбаха (ASEBA) в десятках различных выборок от дошкольного до пожилого возраста указывают на то, что шкала проблем с вниманием не включена в шкалу экстернализации (объединяющую нарушение правил и агрессию) или шкалу интернализации (тревожность/депрессия, замкнутость/депрессия, соматические жалобы)[21,65-71]. Это согласуется с исследованиями, идентифицирующими фактор, фиксирующий особенности СДВГ отдельно от факторов экстернализации[72-80].

Краткое изложение структурных доказательств

В целом, рассмотренные здесь исследования демонстрируют доказательства, подтверждающие надежную факторную структуру спектра нарушений нейропсихического развития наряду с другими трансдиагностическими спектрами/дименсиями, предоставляя весомый аргумент в пользу включения этого спектра в трансдиагностические дименсиональные рамки. Доступные исследования указывают на то, что особенности СДВГ, РАС, нарушений интеллектуального развития и развития учебных навыков, коммуникации и моторики могут быть концептуализированы в рамках этой дименсии (см. таблицу 1).

Рассмотренные здесь исследования предполагают включение черт СДВГ, особенно невнимательности, в предлагаемый спектр нарушений нейропсихического развития, при этом импульсивность в некоторых исследованиях охватывается как спектром нарушений нейропсихического развития, так и спектром экстернализации[25,42]. Это противоречит исследованиям, в которых СДВГ моделировался исключительно как показатель экстернализации[81-89], которые используются в современных системах трансдиагностики, обычно относящих СДВГ к спектру (расторможенной) экстернализации[14,18].

Однако следует отметить, что в отличие от недавних исследований, выделяющих факторы нейроразвития или факторы, способствующие нейроразвитию (neurodevelopmental-consistent factor), исследования, относящие СДВГ к фактору экстернализации, не включали особенности других нарушения нейроразвития. Кроме того, эти исследования изучали только диагнозы или общие баллы шкал, в результате чего были получены только один или два показателя СДВГ – недостаточное количество для возникновения отдельного фактора нейроразвития/СДВГ. Использование диагнозов в этом контексте также может вызывать проблемы, поскольку дети с СДВГ с высокой гиперактивностью-импульсивностью с большей вероятностью получат диагноз СДВГ, особенно при сопутствующем оппозиционно-вызывающем расстройстве (ОВР) или расстройстве поведения (РП), по сравнению с детьми, показывающими только черты невнимательности, которые часто неправильно или недостаточно диагностируются[90]. Это искусственно раздувает ковариацию между СДВГ и ОВР/РП и может привести к неправильному размещению в спектре экстернализации.

Важно отметить, что до DSM-5 и МКБ-11 СДВГ и РАС не могут быть диагностированы вместе у одного и того же человека, и, поскольку РАС обычно диагностируется на ранних стадиях развития, дополнительная диагностика СДВГ была невозможна[91]. Исследования, включавшие диагностику СДВГ до последних изданий этих диагностических руководств, таким образом, вероятно, упустили значительную часть лиц с СДВГ с преобладанием аутистических проявлений и нарушений нейроразвития.

Следует отметить несколько ограничений доступной литературы. В большинстве исследований использовались выборки с широкими возрастными диапазонами и поперечными срезами, что исключает изучение эффектов развития. Это ограничение является общим для многих исследований психических расстройств, но особенно проблематичным для определения спектра нарушений нейропсихического развития с его корнями в раннем развитии. Другое ограничение заключается в том, что большинство исследований были сосредоточены на СДВГ и в меньшей степени на РАС, в то время как только меньшинство включало трудности обучения, моторики, интеллектуальные и коммуникативные нарушения (см. таблицу 1). Хотя несколько доступных исследований последовательно поддерживают включение этих последних состояний в спектр нарушений нейропсихического развития, необходимы будущие исследования с широкой оценкой особенностей нейроразвития.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ВАЛИДНОСТИ

Помимо доказательств структурной согласованности, предлагаемый спектр нарушений нейропсихического развития поддерживается многочисленными исследованиями, подтверждающими его обоснованность, в соответствии с валидаторами, обычно используемыми в психиатрической нозологии[5,17-19].

Генетика

Нарушения нейроразвития передаются по наследству, причем чаще всего они встречаются у членов семей лиц, имеющих эти нарушения[92]. Близнецовые исследования демонстрируют, что нарушения нейроразвития в высокой степени наследуются (со средним метааналитическим показателем наследуемости 0,66, варьирующимся от 0,62 для

Таблица 1. Краткое изложение структурных данных, подтверждающих предлагаемый спектр развития нервной системы

	Диагнозы						Симптомы/проявления											
	СДВГ	РАС	РО	ИН	Д	ОВП	Н	Гип/Имп	Аут	Соц	Мышл	Обуч	Ког	Ком	Мот	Пов	Опп	Другие
Фактор нейроразвития																		
Первого порядка																		
Martin et al[48]							+	+	+	+								
Michelini et al[25]							+	+	+	+	+				+			+
Addicoat et al[49]									+			+	+		+			
Holmes et al[42]							+		+			+	+					
Pettersson et al[46]							+			+	+							
Forbes et al[47]								+	+	+		+		+				
Бифакторная модель																		
Du Rietz et al[44]		+	+	+	+													
Pettersson et al[45]	+	+																
Riglin et al[43]							+	+	+									
Аналогичный фактор																		
Первого порядка																		
Hartman et al[72]							+	+								+	+	
Lahey et al[79]							+	+									+	
Hartman et al[52]							+		+		+							
Ivanova et al[67]							+											
Farmer et al[80]	+					+												
Slobodskaya[55]							+	+										
Noordhof et al[50]							+		+									
Niarchou et al[74]							+	+										
Pettersson et al[75]							+	+										
Haltigan et al[71]							+											
Moore et al[76]							+	+	+		+				+			
Clark et al[78]							+	+		+								+
Stanton et al[53]							+	+						+				
Stanton et al[54]							+	+	+					+				
Бифакторная модель																		
Murray et al[73]							+	+										
Bloemen et al[51]							+		+									
McElroy et al[70]							+											
Miller et al[77]							+											

Исследования делятся на те, в которых фактор нейроразвития (или аналогичный ему) моделировался как фактор первого порядка (например, в рамках коррелированных факторных моделей), и те, в которых он моделировался как специфический фактор в двухфакторной модели (т.е. когда некоторые различия в соответствующих показателях были учтены общим психопатологическим фактором).
Знак + означает, что показатель был включен в анализ и его коэффициент развития нервной системы (или аналогичный) составил ≥0,30.
СДВГ – синдром дефицита внимания/гиперактивности, РАС – расстройство аутистического спектра, РО – расстройства обучения, ИН – интеллектуальные нарушения, Д – двигательные расстройства, ОВП – оппозиционно-вызывающее расстройство, Н – невнимательность / проблемы с вниманием, Гип/Имп – гиперактивность/импульсивность, Аут – особенности аутистического спектра, Соц – социальные проблемы, Мышл – проблемы с мышлением, Обуч – трудности в обучении, Ког – когнитивные способности общего или специфического характера (например, исполнительное функционирование), Ком – коммуникативные, языковые и речевые трудности, Мот – моторные особенности, Пов – проблемы с поведением, Опп – оппозиционность, Другие – признаки плохого функционирования или общей психопатологии, не относящиеся к конкретным состояниям.

специфических расстройств обучения до 0,86 для нарушений интеллектуального развития).

Кроме того, эти состояния в значительной степени зависят друг от друга по генетическому фактору (метааналитическая генетическая корреляция между состояниями неврологического развития составляет 0,36, варьируясь от 0,07 для расстройств обучения, специфичных для СДВГ, до 0,90 для двигательных расстройств, связанных с СДВГ)[92], что соответствует спектру нарушений нейропсихического развития, и показывают более низкое генетическое совпадение с другими психическими расстройствами (например, от 0,10 до 0,31 с шизофренией, но также 0,62 с деструктивными расстройствами)[1,93-96].

Примечательно, что сильное общее генетическое влияние между РАС, СДВГ, более широким фенотипом аутизма, интеллектуальными нарушениями; нарушениями координации, речи и языка; другими социальными проблемами[95,97-104] может быть отражено в латентном генетическом факторе нейроразвития[105]. Недавние метааналитические и обзоры близнецовых исследований и семей показывают, что до ~80% фенотипической корреляции между РАС, СДВГ и другими нарушениями нейроразвития, а также расстрой-

ствами, которые также обычно возникают на ранних стадиях развития, такими как ОКР, можно объяснить общим генетическим влиянием[92,93,106].

В соответствии с результатами близнецовых исследований, в недавних работах по исследованию общегеномных ассоциаций (GWAS) также обнаруживаются доказательства значительного генетического совпадения между нарушениями нейроразвития на уровне общих однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs)[107-111]. В самом крупном GWAS, проведенном на сегодняшний день по РАС (18 000 случаев и 28 000 контрольных лиц), одна из самых надежных генетических корреляций была между РАС и СДВГ (r_g = .36)[108].

Для моделирования структуры генетической ковариации между несколькими нарушениями/проявлениями (включая РАС и СДВГ) с использованием сводной статистики GWAS были разработаны методы факторного анализа, такие как моделирование геномных структурных уравнений (GenomicSEM)[112]. Недавние результаты, полученные с использованием этого подхода, пролили новый свет на генетическую основу фактора нейроразвития, который, по-видимому, включает РАС, СДВГ и синдром Туретта[109,113-115]. Кроме того, результаты исследований GenomicSEM до сих пор последовательно сходились на существовании фактора нейроразвития, который генетически отделим от других факторов (т.е. интернализации, экстернализации, психоза[114,115]).

Несколько генов, связанных с СДВГ[107] и РАС[108], также в целом вовлечены в процессы нейроразвития. Что касается СДВГ, *FOXP2* участвует в формировании синапсов и развитии речи и учебных навыков[108,116-118]; *SORCS3* кодирует экспрессируемый мозгом трансмембранный рецептор, важный для развития нейронов и пластичности[119,120]; *SEMA6D*, по-видимому, играет роль в нейронной проводке во время эмбрионального развития мозга[120,121]; а *ST3GAL3* и *MEF2C* были связаны с тяжелой умственной отсталостью[120,122-124]. Аналогично, что касается РАС, сильное увеличение наблюдалось для регуляторных элементов в областях мозга, участвующих в пренатальном нейроразвитии[108]. Это согласуется с исследованиями генов (например, *SHANK3*, *MEF2C*), связанных с нарушением синаптического функционирования на ранних этапах при генетических синдромах, таких как синдром Ретта и синдром Фелана-Макдермида, которые часто проявляются умственной отсталостью, аутистическими чертами и признаками СДВГ[125].

Основываясь на открытиях GWAS, полигенные оценки риска, по-видимому, показывают надежные связи между особенностями нейроразвития, а не только для отдельных нарушений нейроразвития[126,127]. Например, в большом когортном исследовании детей полигенная оценка риска СДВГ была связана с невнимательностью и гиперактивностью, а также с языковыми трудностями, а полигенная оценка риска РАС была связана с невнимательностью, гиперактивностью, языковыми и моторными трудностями, тогда как полигенная оценка риска шизофрении не показала значимых ассоциаций с особенностями нейроразвития[128]. Полигенные оценки риска как СДВГ, так и РАС дополнительно предсказывали спектр нарушений нейропсихического развития на основе исследовательского факторного анализа, описанного в исследовании ABCD[129].

Важно отметить, что геномные исследования большинства психических расстройств все еще находятся в зачаточном состоянии. Таким образом, генетическая архитектура нарушений нейроразвития и других психических расстройств может измениться по мере увеличения размеров выборки и появления новых геномных данных. Хотя исследования GenomicSEM уже проводились с РАС и СДВГ, другие нарушения, которые предположительно включены в спектр нарушений нейропсихического развития, такие как двигательные расстройства и интеллектуальные нарушения, еще не рассматривались из-за отсутствия GWAS этих фенотипов. Крайне важно, чтобы эти упущения были учтены в будущих геномных исследованиях спектра нарушений нейропсихического развития.

Факторы риска окружающей среды

В то время как рассмотренные выше исследования указывают на относительно большое генетическое влияние на нарушения нейроразвития и их ковариацию, метааналитические данные также демонстрируют небольшое или умеренное влияние факторов окружающей среды[92]. Были обнаружены связи различных форм пренатального и перинатального стресса[130-134], преждевременных родов[135,136] и воздействия токсичных веществ окружающей среды (например, свинца)[137-141] с нарушениями нейроразвития, включая РАС, СДВГ, интеллектуальные и моторные нарушения и трудности в обучении, а также связанные с ними когнитивные профили. Эта модель согласуется с основной дименсией подверженности всем нарушениям нейроразвития, на которые влияют вышеупомянутые воздействия окружающей среды.

Однако при интерпретации этих доказательств есть два важных предостережения. Во-первых, остается неясным, являются ли и насколько специфичны эти связи для клинических особенностей предлагаемого спектра нарушений нейропсихического развития по сравнению с особенностями, зафиксированными другими спектрами/ дименсиями[133,142]. Общие факторы риска окружающей среды, подобно генетике, могут способствовать совместному возникновению нарушений нейроразвития и других психических расстройств. Тем не менее, также возможно, что одни и те же факторы окружающей среды связаны с различными трансдиагностическими состояниями на разных этапах развития, что указывает на некоторую специфичность. Например, одно и то же воздействие окружающей среды может повышать риск нарушений нейроразвития в младенчестве/детстве и психоза в подростковом/взрослом возрасте. Во-вторых, установление связи между факторами риска окружающей среды и нарушениями нейроразвития необязательно подразумевает причинно-следственную связь. Например, учет семейных и других факторов часто приводит к слабым связям[135,143]. Однако недавний систематический обзор исследований близнецов и братьев и сестер, в котором учитывались семейные и другие общие факторы, выявил убедительные доказательства причинно-следственной связи между внутриутробным воздействием и РАС и СДВГ[130].

Особенности в процессе развития

Дополнительные доказательства, подтверждающие обоснованность предлагаемого спектра нарушений нейропсихического развития, относятся к сходству в ходе развития, отображаемом признаками, кластеризующимися в этой дименсии. Ключевой характеристикой всех нарушения нейроразвития является то, что они обычно возникают на ранних этапах развития. Первые признаки некоторых состояний, таких как РАС, расстройства речи и коммуникации и расстройства развития координации, часто распознаются в дошкольном возрасте[144-150]. Другие нарушения, такие как СДВГ и трудности в обучении, могут быть обнаружены в дошкольном периоде, но формальный диагноз обычно не ставится, пока ребенок не пойдет в школу и не будут оценены навыки, связанные с этими нарушениями[31,151]. Тем не менее, в среднем признаки нарушений нейроразвития имеют тенденцию появляться раньше, чем большинство других психических расстройств[152] (см. рисунок 1).

Что касается траекторий развития, то у людей с нарушениями нейроразвития, как правило, проявляются черты, сохраняющиеся в процессе развития, с некоторой степенью улучшения, часто наблюдаемой с взрослением[31,153,154]. Показатели диагностической стабильности сильно различаются между исследованиями (от ~20% до 100%)[31,155-159], особенно для СДВГ и РАС. Эта нестабильность может быть объяснена методологическими различиями, при этом более низкие показатели устойчивости чаще наблюдаются в популяционных выборках, чем в клинических выборках и в исследованиях, основанных на строгих диагностических порогах[31,36,160,161]. Тем не менее исследования показали, что

большинство людей с нарушениями нейроразвития демонстрируют худшие функциональные результаты во взрослой жизни по сравнению с нейротипичными людьми[31,154,162,163].

Что касается конкретных клинических проявлений, то невнимательность и трудности в социальной коммуникации следуют относительно стабильной модели развития[154,164], в то время как другие симптомы могут меняться или проявляться по-разному с возрастом и развитием или даже заменяться симптомами других психических расстройств (гетеротипическая преемственность). Например, двигательная гиперактивность имеет тенденцию к снижению в детстве и подростковом возрасте, но часто заменяется чувством внутреннего беспокойства во взрослом возрасте, что также распространено при интернализованных нарушениях[31]. Кроме того, было высказано предположение, что стратегии поддержки и вмешательства могут не изменять естественный ход нарушения нейроразвития, а скорее формировать навыки для компенсации стабильных базовых проблем[31].

В целом, данные свидетельствуют о сходстве в процессе развития между различными нарушениями нейроразвития, а именно раннее начало и стабильное течение, с некоторой степенью гетерогенности среди людей с одним и тем же состоянием[7,165,166]. Трансдиагностические подходы, направленные на анализ людей с различными нарушениями нейроразвития с помощью более конкретных субдименсий, основанных на данных, выходящих за рамки диагностических границ, особенно ценны для характеристики изменчивости в ходе развития[7,167]. Например, у людей с признаками множественных нарушений нейроразвития, что соответствует высокому баллу по общему спектру нарушений нейропсихического развития, обычно наблюдается более стойкая динамика симптомов и худшие отдаленные результаты, включая сопутствующие психические расстройства[153,154,168]. Будущие исследования должны систематически оценивать наличие различных трансдиагностических субдименсий нейроразвития и то, как они могут быть связаны с другими психическими расстройствами, что могло бы послужить основой для разработки ранних трансдиагностических вмешательств и стратегий поддержки.

Темпераментные предпосылки и личность

По-видимому, существует как последовательность, так и специфичность временных признаков, характеризующих нарушения нейроразвития, хотя большинство существующих исследований были ограничены РАС и СДВГ и, в меньшей степени, интеллектуальными нарушениями и коммуникативными расстройствами.

Более низкие уровни контроля, требующие усилий, характерны для всех нарушений нейроразвития[169-178]. При этих состояниях также часто наблюдаются более высокие уровни негативной аффективности, хотя степень ее проявления может различаться в зависимости от состояния: при РАС и умственной отсталости преобладают дистресс, страх, застенчивость и печаль, в то время как при СДВГ преобладает гнев[169,179]. Позитивная аффективность/вспыльчивость также проявляется при различных нарушениях нейроразвития, с более высокими уровнями при СДВГ, но более низкими при РАС и интеллектуальных нарушениях[169,170,178-181].

Лонгитюдные проспективные исследования, хотя и менее распространенные, выявляют ранние проявления в темпераменте, такие как более низкий уровень контроля, более высокую негативную аффективность и позитивную аффективность/вспыльчивость, что позволяет прогнозировать развитие симптомов СДВГ[182]; и более низкий уровень контроля в раннем детстве как предиктор диагноза РАС в раннем детстве[183]. Следует отметить, что более низкий уровень самоконтроля и более высокая негативная аффективность также связаны с другими психическими расстройствами и могут представлять собой более общие трансдиагностические показатели[182,184].

Когнитивные и социально-эмоциональные характеристики

Нарушения нейроразвития характеризуются трудностями в познании, социальном взаимодействии и общении, которые возникают на ранних этапах развития и сохраняются в более позднем возрасте[5,146]. Ранние когнитивные проблемы являются ключевой особенностью этих нарушений, хотя характер проблем может варьироваться в зависимости от различных состояний, начиная от нарушений, характерных для основных процессов и способностей, в то время как другие способности относительно сохранены, и заканчивая более общими проблемами[185-187].

Дефицит исполнительных функций характерен для РАС, СДВГ, двигательных расстройств и трудностей развития учебных навыков[7,31,188,189]. Исследование ABCD показало, что среди трансдиагностических дименсий фактор нейроразвития продемонстрировал наиболее сильную связь с исполнительными функциями[190].

В работах, сравнивающих детей с РАС и СДВГ, было показано сходство во время раннего развития во внимании, торможении реакции, рабочей памяти, вербальной беглости, подготовительных процессах и формировании понятий, при этом некоторые различия, скорее всего, носят количественный, а не качественный характер[145,191,192]. Аналогичные когнитивные проблемы также отмечались при других нарушениях нейроразвития, таких как речевые расстройства, нарушение развития координации и синдром Туретта[193-195], но трансдиагностические сравнительные исследования отсутствуют.

О ранних нарушениях сенсорной обработки (например, гиперчувствительности) постоянно сообщалось у детей с аутизмом[196,197], но они также встречаются у детей с СДВГ[198]. Кроме того, двигательные навыки, такие как координация движений, нарушаются при расстройстве развития координации, синдроме Туретта, РАС и СДВГ[145,158,199], а проблемы коммуникации/языка характеризуют не только языковые и речевые расстройства, но и в некоторой степени РАС и СДВГ[145,195,200].

Что касается социальных навыков, то дети с РАС, СДВГ, двигательными расстройствами и трудностями в обучении демонстрируют социальные нарушения по сравнению со своими сверстниками[7,193,201,202]. По-видимому, существует некоторая специфика в социальных нарушениях: дети с аутизмом демонстрируют более нетипичные социальные навыки[7,189,203,204], в то время как дети с СДВГ демонстрируют относительно сохранные знания социальных навыков, но менее адаптивное социальное поведение[205]. Возможно, из-за нарушений саморегуляции и тормозного контроля[206] как РАС, так и СДВГ связаны с повышенной эмоциональной дисрегуляцией, включая эмоциональную лабильность и раздражительность[207-209].

Хотя имеются данные о характерных когнитивных и социально-эмоциональных особенностях нарушений нейроразвития, аналогичные когнитивные проблемы были обнаружены и при других психических расстройствах[51,210]. Однако, поскольку лишь в немногих исследованиях всесторонне изучались когнитивные функции при вышеуказанных состояниях (за исключением СДВГ и расстройств деструктивного поведения[211,212]), специфичность этих когнитивных характеристик для состояний нейроразвития еще предстоит выяснить в будущих трансдиагностических исследованиях. Другим важным направлением будет более систематическое изучение широкой гетерогенности когнитивных и социально-эмоциональных особенностей в различных состояниях нейроразвития путем разработки многомерных моделей, которые объединяют как клинические особенности, так и функциональные способности.

Нейробиологические параметры: нейровизуализация

Исследования, проведенные с помощью структурной и функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ), показывают, что в значительной степени общие закономерности строения и функционирования мозга в ней-

ронных сетях, важных для исполнительной функции и когнитивного/моторного контроля, влияют на состояние нейроразвития[213-217], что подтверждает предлагаемый спектр.

В частности, сходные закономерности структуры серого вещества наблюдались в лобных, височных, теменных и стриато-таламических зонах, поддерживающих когнитивный контроль и целенаправленное принятие решений при РАС и СДВГ[218-224]. Мега- и метаанализы выявили связь РАС и СДВГ с более низким объемом серого вещества в вентромедиальной орбитофронтальной коре и базальных ганглиях, миндалевидном теле и гиппокампе, а также с меньшей площадью поверхности и толщиной коры в лобной, височной и теменной областях[220-222,225-232]. Однако нейроанатомические данные могут варьироваться в зависимости от развития (например, данные об увеличении общего объема мозга при РАС в младенчестве / раннем детстве[224]) и были несколько менее последовательными в исследованиях РАС по сравнению с СДВГ.

В немногих исследованиях напрямую сравнивались состояния нейроразвития, но эти результаты согласуются с недавним перекрестным исследованием, показывающим сходства в областях коры головного мозга, участвующих в социально-эмоциональных и исполнительных функциях при РАС и СДВГ (а также при ОКР)[233]. Дополнительные мега- и метаанализы перекрестных расстройств также указывают на ряд структурных особенностей мозга, общих для РАС и СДВГ, таких как меньшая толщина коры и площадь поверхности, хотя также наблюдались некоторые расхождения в результатах, возможно, из-за того, что в некоторых исследованиях анализировалась сводная статистика, а не исходные данные[234-236].

В то время как большинство исследований было сосредоточено на РАС и СДВГ, структурные МРТ-исследования других нарушений нейроразвития показали более противоречивые результаты, вероятно, из-за использования меньших выборок[237-242]. Необходимы более масштабные сравнительные исследования, изучающие все нарушения нейроразвития, а также другие психические расстройства.

Что касается функционирования мозга, то атипичные активации в лобно-стриарных отделах мозга и базальных ганглиях, по-видимому, чаще всего связаны с РАС, СДВГ и расстройствами речи и языка. Метаанализы показывают недостаточную активацию, связанную с когнитивным и тормозным контролем в латеральных/медиальных лобно-стриарных сетях при СДВГ[222,243,244]. Аналогичным образом, метаанализ функционального МРТ когнитивных функций всего мозга при РАС обнаружил недостаточную активацию в основных и исполнительных сетях, включая латеральные и медиальные лобные области и левый мозжечок, и повышенную активацию в правых височно-теменных областях, включая области сети режима пассивной работы[218,221]. Более того, общее снижение активности дорсолатеральной префронтальной коры и активации предклинья во время когнитивного функционирования высшего уровня и в состоянии покоя наблюдалось при РАС и СДВГ[245-248].

В меньшем количестве исследовались нейронные основы других нарушений нейроразвития с использованием функциональной МРТ. Что касается специфических нарушений в обучении, дислексия связана, в первую очередь, с недостаточной активацией левого полушария в боковых височных, нижнетеменных и веретенообразных областях, а также с гиперактивацией моторной коры и передней островковой части[249-251], в то время как дискалькулия связана с теменными областями, отвечающими за числа, и префронтальными и затылочными областями[252]. Первоначальные данные о синдроме Туретта позволяют предположить, что функциональная дисрегуляция в базальных ганглиях и лимбических областях, связанная с подавлением тиков, может совпадать с функциональными нарушениями и связанными с ними трудностями когнитивного контроля, наблюдаемыми при СДВГ[253].

Общие изменения при РАС и СДВГ были обнаружены в структурных связях, в частности, в трактах белого вещества, соединяющих префронтальные области с другими областями[254,255], а также в функциональных связях в крупномасштабных сетях мозга, в частности, в сети пассивной работы и лобно-теменной сети, связанной с вниманием[248,256-261]. Такое перекрестное наложение расстройств также отражено в недавних данных исследования ABCD, показывающих связь между фактором нейроразвития, полученным на основе исследовательского факторного анализа[25], и функциональной связью в состоянии покоя, включающей сеть пассивной работы, поясно-оперкулярную и дорсальную сети внимания[262]. Ассоциации с функциональной связью были значимыми даже после учета общего психопатологического фактора и не проявлялись в отношении других психопатологических аспектов (например, интернализации, экстернализации), что указывает на специфичность этих атипичных параметров функциональной связи для особенностей нейроразвития.

Исследования функциональных связей при двигательных расстройствах несколько более ограничены, но в тех, где непосредственно сравнивались нарушение развития координации и СДВГ, обнаружились доказательства наличия общих отклонений в моторных зонах, указывающих на общий нейронный субстрат[263,264].

В целом, имеющиеся данные указывают на совпадение возможных диагностических биомаркеров структуры и функционирования мозга при различных нарушениях нейроразвития, в частности при РАС и СДВГ. Структурные и функциональные атипии в лобных и стриато-таламических областях, связанных с вниманием и когнитивным контролем, а также нарушения в сетях функциональных связей в состоянии покоя, особенно в режиме пассивной работы и дорсальных сетях внимания, могут быть объединяющими признаками во всем спектре нарушений нейропсихического развития. Хотя первоначальные данные указывают на мозговые паттерны, которые могут быть общими для всех нарушений нейроразвития, но отличают их от других психических расстройств[262], будущие исследования должны систематически оценивать степень возможных специфических для нейроразвития нейровизуализационных биомаркеров.

Нейробиологические параметры: нейрофизиология

Данные нейрофизиологических исследований, в частности, основанных на электроэнцефалографии (ЭЭГ), дополняют знания, полученные в результате исследований нейровизуализации. О снижении амплитуд связанных с событиями потенциалов (ERP), отражающих раннее сенсорное восприятие, таких как N1 и негативизм несоответствия (MMN), обычно сообщалось при РАС[265,266] и дислексии[267,268], тогда как ассоциации с СДВГ и нарушением координации развития кажутся более последовательными при снижении MMN[265,269], чем при компонентах n1[270].

Атипичные амплитуды N170 в ответ на лицевые стимулы изучались почти исключительно при РАС, и необходимы крупные исследования при других нарушениях[271,272]. Исследования ERP, индексирующих целенаправленное поведение, указывают на снижение компонентов N2 и негативности, связанной с ошибками (ERN), при РАС[266,273], СДВГ[273,274], специфических нарушениях обучения[275,276] и расстройстве развития координации[277], тогда как увеличение ERN обычно связано с синдромом Туретта[273]. Последнее открытие может быть объяснено тесной связью между синдромом Туретта и ОКР, поскольку ОКР также связано с увеличением ERN, что потенциально предполагает, что синдром Туретта может быть связан как с интернализацией, так и с нейроразвитием. Кроме того, снижение компонентов P3 в ответ на зрительные и слуховые стимулы неоднократно связывалось с РАС[278,279], СДВГ[280,281], специфическими нарушениями обучения[276], синдромом Туретта[282] и нарушением развития координации[269,283,284].

Что касается исследований ЭЭГ в состоянии покоя, то повышенная мощность медленных колебаний (дельта и тета), которые, как полагают, отражают задержку созревания коры головного мозга, неоднократно ассоциировалась с расстройствами аутистического спектра[285], СДВГ[286,287] и трудностями в обучении[288,289]. Снижение альфа- и бета-активности также обычно ассоциировалось с этими состояниями[290-292], хотя результаты, касающиеся альфа-активно-

сти, были более неоднозначными при СДВГ[287,293]. Новые данные свидетельствуют об общих изменениях внутриндивидуальной вариабельности ЭЭГ[294,295] и связи ЭЭГ[296-298] между РАС и СДВГ. Аналогичным образом, недавнее исследование детей с РАС или СДВГ и контрольной группой выявило кластер, основанный на данных, в значительной степени отражающих трансдиагностическую подгруппу нейроразвития, основанную на функциональных связях, измеренных с помощью магнитоэнцефалографии (МЭГ)[299]. Эти результаты подтверждают обоснованность предложенного спектра нарушений нейропсихического развития, поскольку они описывают нейрофизиологические параметры, отображающие нейронные механизмы, общие для всех состояний нейроразвития. Однако, как и в литературе по нейровизуализации, наиболее убедительные доказательства относятся к РАС и СДВГ, что требует повторения и расширения в трансдиагностических исследованиях нарушений нейроразвития и других психических расстройств.

Другие нейробиологические параметры

Литература, посвященная периферическим диагностическим биомаркерам, предоставляет дополнительные доказательства в поддержку спектра нарушений нейропсихического развития. Метаанализы и обзоры показывают, что снижение уровня витамина D в сыворотке крови[300-303] и уровня цинка в крови[304-307] связано с РАС, СДВГ, интеллектуальными трудностями и трудностями в обучении. Уровень нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в крови был повышен как при РАС, так и при СДВГ[308,309]. Однако в ходе этих метаанализов достоверность данных по этим биомаркерам варьировалась и часто оценивалась как слабая, что указывает на необходимость проведения более масштабных и тщательных исследований.

Организация обслуживания и эффективность подходов к поддержке и вмешательству

Модели организации обслуживания и эффективность стратегий поддержки и вмешательства являются дополнительными доказательствами обоснованности предлагаемого спектра.

Учитывая высокую частоту встречаемости сопутствующих заболеваний, связанных с нейроразвитием, широко пропагандируется необходимость многоплановой профессиональной помощи, которая адекватно учитывала бы различные проявления симптомов и потребности, выходящие за рамки диагностических категорий[310,311]. Фактически, в нескольких странах уже организованы клинические службы для оказания помощи при заболеваниях, связанных с нарушениями нейроразвития[312], а организации, пользующиеся услугами, активно выступают за переход к трансдиагностическим услугам в области нейроразвития в странах, где лечение по-прежнему основано на отдельных состояниях[313].

Результаты исследований лечения показывают, что прием стимулирующих препаратов в целом улучшает такие характеристики, как невнимательность, гиперактивность и импульсивность[314]; академическую успеваемость по математике, точность математических вычислений и скорость чтения[315]; результаты, связанные с координацией движений[316] и когнитивными способностями у детей с СДВГ, а также с РАС[317]. Эти эффекты при нарушениях нейроразвития предполагают, что фармакологическое лечение воздействует не на механизмы, специфичные для одной диагностической категории, а на общие лежащие в основе процессы[315,317,318]. Однако важно отметить, что некоторые основные характеристики РАС, такие как социальное взаимодействие и стереотипное поведение, не улучшаются при приеме стимуляторов[318], что подчеркивает неоднородность.

Что касается реакции на психосоциальные вмешательства, первоначальные данные указывают на то, что трансдиагностические черты (исполнительное функционирование и регуляция эмоций) предсказывают эффективность интенсивной программы поведенческой терапии, нацеленной на готовность к школе, в дополнение к диагностике РАС и СДВГ[206], что еще раз подтверждает обоснованность предлагаемого спектра. Поскольку большинство трансдиагностических исследований были сосредоточены на РАС и СДВГ, необходимы дополнительные исследования, чтобы окончательно определить, могут ли трансдиагностические психосоциальные вмешательства обеспечить столь же эффективные преимущества при других нарушениях нейроразвития.

Краткое изложение доказательств валидности

В целом существует большая степень сходства генетических, нейровизуализационных, нейрофизиологических и других биомаркеров, а также характеристик развития, когнитивных, социально-эмоциональных, темпераментных/личностных профилей и моделей организации обслуживания и эффективности лечения в зависимости от нарушений нейроразвития (см. таблицу 2). Наиболее убедительны доказательства в отношении РАС и СДВГ, поскольку эти состояния были изучены в гораздо большей степени, чем другие состояния нейроразвития.

Многие исследования поддерживают дименсиональный подход, вариабельность в рамках диагностики и совпадения между диагнозами, что мотивирует поиск общих паттернов взаимосвязей между мозгом и поведением при различных состояниях нейроразвития. Однако в большинстве исследований рассматривался только один аспект состояния или симптома в небольших выборках, что подчеркивает острую необходимость проведения более масштабных исследований с использованием трансдиагностических выборок с нарушениями нейроразвития и другими психическими расстройствами.

Помимо общего сходства, подтверждающего согласованность спектра нарушений нейропсихического развития, результаты, свидетельствующие о некоторых различиях между состояниями нейроразвития, если их воспроизвести, будут соответствовать возможному выделению субдименсий (например, невнимательности, социальных трудностей) в рамках этого широкого спектра.

Стоит отметить два момента. Во-первых, множественные и различные причины и конфигурации базовых механизмов могут привести к возникновению общих фенотипов нарушений нейроразвития и других психических расстройств (т.е. эквифинальности[319]). В то же время одна и та же базовая причина или механизм может привести к фенотипической изменчивости и различным исходам в нарушениях нейроразвития (т.е. мультифинальности[319]). Дальнейшие трансдиагностические исследования с использованием этиологических и эволюционных подходов будут важны для выяснения этих эквифинальных и мультифинальных путей, а также для обоснования клинических решений и применений, основанных на базовых механизмах и процессах развития.

Во-вторых, хотя рассмотренные доказательства валидности указывают на общность между нарушениями нейроразвития, степень их совпадения с другими психическими расстройствами остается в значительной степени неясной. Например, схожие темпераментные, когнитивные и нейронные характеристики могут быть также обнаружены в контексте психических расстройств с более поздним началом, таких как депрессивные и психотические расстройства[9]. Тем не менее в исследованиях других психических расстройств редко рассматривается вопрос о том, могут ли эти результаты быть объяснены сочетанием с более ранними признаками нарушений нейроразвития. Систематическое включение особенностей и состояний, связанных с нейроразвитием в будущие лонгитюдные трансдиагностические исследования будет иметь решающее значение для прояснения этого вопроса.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ПОЛЕЗНОСТИ

Хотя категориальный подход на основе DSM/МКБ для исследований и практики по-прежнему представляет собой

Таблица 2. Краткое изложение фактических данных, подтверждающих предлагаемый спектр нарушений нейропсихического развития

	Диагнозы/проявления						Фактор нейроразвития (или аналогичный)
	СДВГ	РАС	Об	ИН	Ком	Д	
Генетика							
Семейные исследования / исследования близнецов	++	++	+	+	+	+	+
Молекулярная генетика/геномика					+	+	+
Экологический риск							
Раннее воздействие стресса	++	++	+	+		+	
Преждевременные роды	+	+					
Воздействие токсичных веществ (например, свинца)	+	++	+	+			
Особенности развития							
Ранний возраст начала заболевания	+	++	+	+	++	++	
Высокая хроническость / стабильность	+	++	+	+	++	+	
Особенности темперамента							
Низкий уровень контроля, требующий усилий	++	+	+	+	+	+	
Высокая негативная аффективность	++	++	+	+	+	+	
Высокая позитивная аффективность	+						
Низкая позитивная		+		+			
Когнитивные и социально-эмоциональные трудности							
Исполнительное функционирование	++	++	++	+		++	+
Сенсорная обработка информации	++	++					
Координация движений	+	+				++	
Проблемы с речью	+	+			++		
Теория мышления	+	++					
Нарушение эмоциональной регуляции	++	+					
Нейробиология							
Объем мозга	++	+	+				
Активность мозга (МРТ)	++	++	+				
Структурная связь	+	+					
Функциональная связь	+	+				+	+
Потенциалы, связанные с событиями	++	++	+		+	+	
Спектральная мощность ЭЭГ	+	+	+		+	+	
Другие биомаркеры							
Снижение уровня витамина D в сыворотке крови	+	+	+	+			
Снижение содержания цинка в крови	+	+	+	+			
Повышенная экспрессия BDNF	+	+					
Организация обслуживания и лечения							
Широкий спектр обслуживания в сфере нейроразвития	+	+	+	+	+	+	
Эффективность стимулирующих препаратов	++						

++ означает многократно повторенное открытие, + означает некоторое подтверждение эффекта. СДВГ – синдром дефицита внимания/гиперактивности/особенности, РАС – расстройство аутистического спектра/особенности, Об – расстройства обучения/проблемы, ИН – интеллектуальные нарушения, Ком – коммуникативные расстройства/проблемы, Д – двигательные расстройства/особенности, ФМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография, ЭЭГ – электроэнцефалография, BDNF – мозг-производный нейротрофический фактор.

статус-кво, трансдиагностические дименсиональные подходы все чаще применяются в исследованиях, а также в клинических службах для лечения нарушений нейропсихического развития[7,26,320], что подтверждается растущим количеством доказательств, указывающих на их пользу.

Надежность и оценка

Чтобы точнее определить потенциальную полезность размерных альтернатив, полезно рассмотреть доказательства ограниченной надежности категориально определяемых нарушений нейроразвития. Большинство оценок достоверности этих состояний были сосредоточены на РАС и СДВГ, в то время как данные по другим нарушениям нейроразвития отсутствуют (за некоторыми исключениями[321]).

Надежность межэкспертных оценок (т.е. степень согласованности двух экспертов; степень, в которой два эксперта) обычно оказывается низкой или едва достаточной как для РАС[322-325], так и для СДВГ[326-328], и даже ниже для определенных подтипов СДВГ[329]. Промежуточные оценки на-

дежности диагнозов РАС и СДВГ также обычно ниже, чем для других психиатрических диагнозов[323,324,330,331]. Одним из важных соображений является то, что в отличие от большинства других диагнозов, диагнозы расстройств нейроразвития часто ставятся с использованием отчетов родителей и других лиц (например, учителей), а не исключительно на основе самоотчетов, особенно в более молодом возрасте. Поскольку при постановке диагноза необходимо устранять расхождения между разными источниками информации, несмотря на то что они часто отражают уникальную информацию, а не ошибки, это может привести к низкой надежности оценок[332].

Межэкспертная надежность неизменно выше в отношении особенностей нейроразвития и специфических проявлений симптомов. Так, межэкспертная надежность для диагностических характеристик РАС (например, взаимное социальное взаимодействие, коммуникация, повторяющееся и ограниченное поведение) оказалась выше, чем для диагноза[323,324,331]. Параметры симптомов СДВГ (измерения невнимательности и гиперактивности, импульсивности) также показывают более высокую межэкспертную надежность, чем диагноз[329].

Более того, оценки надежности повторного тестирования (мера временной стабильности) также, как правило, выше для дименсиональных концепций нарушений нейроразвития по сравнению с категориальными. В то время как результаты категориальных диагнозов РАС[324,333] и СДВГ[334-336] существенно различались, дименсиональные исследования, изучающие невнимательность, гиперактивность и замедленный когнитивный темп при СДВГ[333,337,338], а также социальные, коммуникативные, сенсорные и моторные особенности при РАС[339-341], неизменно демонстрировали высокую стабильность. В целом имеется множество доказательств того, что спектры/дименсии показателей нейроразвития и других психических нарушений демонстрируют более высокую временную стабильность по сравнению с диагностическими категориями [43,62,337,342-344].

Относительно низкая надежность, обнаруженная для категорий нейроразвития по сравнению с дименсиями, может быть частично обусловлена высокой совместной встречаемостью между диагнозами нарушений нейроразвития и их трансдиагностическими признаками (например, сходством симптомов). Эти вопросы представляют значительные трудности для дифференциальной диагностики среди расстройств нейроразвития[345]. Например, межэкспертная надежность для диагноза аутистического расстройства DSM-IV – одного из пяти диагнозов первазивного расстройства развития (ПРР) DSM-IV – в целом была достаточной для диагностики аутизма по сравнению с состояниями, не относящимися к ПРР[326,345], но ниже для дифференциальной диагностики аутизма по сравнению с другими ПРР[326,345].

Более того, трудно разделить истинные дименсиональные и трансдиагностические параметры на отдельные диагностические категории. Например, врачи обычно сообщают о неопределенности при определении того, соответствуют ли люди со значительными социальными трудностями критериям РАС по сравнению с другими нарушениями нейроразвития[346], а особенность повышенной невнимательности, которая является ключевой для СДВГ, также часто наблюдается у детей с другими нарушениями нейроразвития и психическими расстройствами[97,347].

Примечательно, что стандартные диагностические инструменты для детей и подростков – например, диагностическое интервью для детей и подростков (DICA)[348] – оценивают СДВГ, но редко включают другие нарушения нейроразвития, а большинство диагностических интервью для взрослых – например, структурированное клиническое интервью DSM-5 (SCID-5)[349] – не включают никаких нарушения нейроразвития. Как таковые эти состояния редко оцениваются наряду с другими психическими расстройствами (поскольку это потребовало бы дополнительной диагностической оценки и увеличило бы нагрузку на исследователей/врачей и пациентов). Это означает, что дифференциальная диагностика нарушений нейроразвития с другими психическими расстройствами редко проводится в исследовательских или клинических условиях, что затрудняет оценку или дифференциацию трансдиагностических признаков (например, проблем с вниманием из-за СДВГ или депрессии) и способствует их искусственному разделению в исследовательской и клинической практиках[32].

Проблемы, связанные с надежной оценкой категориальных диагнозов нарушений нейроразвития, имеют важные последствия. Например, в DSM-5 были внесены некоторые изменения в новый диагноз РАС, который теперь охватывает все пять диагнозов ПРР в соответствии с DSM-IV. Этот сдвиг привел к тому, что у лиц, получивших диагноз РАС по DSM-5, наблюдаются более тяжелые проявления по сравнению с лицами, получившими диагноз по DSM-IV, однако количество диагнозов по DSM-5 стало меньше среди лиц, которые ранее соответствовали критериям для диагностики ПРР по DSM-IV[350,351]. В то же время многие люди, не подходящих под критерии диагностики по DSM-5, тем не менее, все еще проявляют признаки РАС[350,351] и других психических расстройств[30]. Переход к трансдиагностическим дименсиональным оценкам, которые не основаны на строгих диагностических ограничениях, позволил бы избежать этих проблем, поскольку дименсиональные подходы позволяют оценивать ключевые особенности нейроразвития и другие психические нарушения, а также тяжесть симптомов и функциональные нарушения, что, вероятно, приведет к лучшему определению целей лечения.

В соответствии с признанием полезности дименсионального подхода, существует долгая история дименсиональных инструментов оценки СДВГ[352-356], таких как Strengths and Weaknesses of ADHD Symptoms and Normal Behavior Scale (SWAN)[353], шкала диагностики СДВГ у взрослых (ASRS)[355] и шкалы, включенные в систему ASEBA[21]. Кроме того, недавно был сделан шаг в направлении дименсиональных инструментов для диагностики РАС[41,357], таких как Social Responsiveness Scale (SRS)[358], Autism Symptom Dimensions Questionnaire (ASDQ)[359] и Repetitive Behavior Scale-Revised (RBS-R)[360].

Эти дименсиональные инструменты обладают множеством преимуществ, поскольку их легко применять в клинических условиях (особенно когда проведение полной диагностической оценки нецелесообразно или нежелательно) и показывают улучшенную межэкспертную надежность и прогнозирование функционирования и нарушений по сравнению с категориальными диагнозами РАС и СДВГ[358-362]. Однако большинство этих инструментов оценки попрежнему сосредоточены на особенностях отдельных состояний, а не обеспечивают трансдиагностическую оценку всех состояний нейропсихического развития, а также других психических расстройств.

Дименсиональные инструменты для диагностики нарушений нейроразвития, отличных от РАС и СДВГ, также по-прежнему мало распространены, лишь за некоторыми исключениями[363,364]. Кроме того, инвариантность инструментов редко рассматривается или оценивается в явном виде, однако при рассмотрении оценок важно учитывать объективную информацию, возраст, пол/гендер и другие социально-демографические и клинические характеристики. Стоит отметить, что первоначальная работа с некоторыми стандартными дименсиональными инструментами диагностики РАС указывает на отсутствие неизменности для пола при рождении, что скрывает специфические для пола закономерности симптомов РАС среди мальчиков и девочек[365].

В целом из многолетних исследований ясно, что – как и для дименсиональных концепций интернализующих, экстернализующих и психотических состояний[8,366] – дименсиональные инструменты оценки состояний нейроразвития демонстрируют более высокую надежность, чем категориальные[7,41]. Разработка новых трансдиагностических дименсиональных инструментов оценки, которые охватывают все особенности нейроразвития и психических нарушений и не зависят от строгих диагностических ограничений, вероятно, еще больше повысит надежность. В свою очередь, повышение надежности может привести к более активным исследовательским усилиям, большей полезности в клинических условиях и улучшению качества медицинской помощи.

Объяснительная и прогностическая полезность

Важнейшим аспектом полезности модели или структуры является ее способность объяснять и прогнозировать клинические явления, факторы риска и исходы. Гетерогенность, присущая диагностическим категориям нейроразвития, долгое время считалась существенным препятствием для объяснительной и прогностической полезности[367-371]. Трансдиагностическая природа факторов риска, когнитивных и социально-эмоциональных характеристик, а также хода развития нарушений нейроразвития (как рассмотрено выше) еще раз указывает на ограниченную объяснительную и прогностическую ценность категориальных диагнозов.

И наоборот, растущее количество фактических данных указывает на то, что трансдиагностический спектр нарушений нейропсихического развития или более узкие дименсии, включенные в этот спектр (например, невнимательность), могут улучшить объяснительную и прогностическую эффективность по сравнению с категориальным подходом, в соответствии с метааналитическими данными, показывающими большую обоснованность дименсиональных концепций по сравнению с категориальными для широкого спектра психических расстройств[366].

В канадском исследовании 2006 года, где рассматривались участие и ограничения деятельности (возраст 5–14 лет; N = 120,700), фактор, охватывающий нейроразвитие и связанные с ним функциональные характеристики, полностью опосредовал связь между диагнозом РАС и результатами здоровья и благополучия ребенка и семьи (например, участие в школьных мероприятиях, психологическое благополучие семьи)[372]. Прямое влияние фактора нейроразвития на эти результаты было примерно в два раза больше, чем влияние диагноза РАС, и эти последние эффекты исчезали, когда в модель был добавлен фактор нейроразвития[372], что указывает на превосходную объяснительную полезность дименсионального подхода.

Лонгитюдные данные, полученные в трех выборках (всего N = 1253), также показали, что модель, включающая фактор нейроразвития, в первую очередь учитывающий особенности СДВГ, измеренные в раннем детстве, предсказывала психические нарушения и психосоциальное функционирование в подростковом возрасте с вероятностью примерно в два раза больше, чем соответствие критериям для постановки диагноза по DSM[373].

Эти результаты согласуются с многочисленными доказательствами того, что дименсии невнимательности и гиперактивности-импульсивности демонстрируют большую прогностическую полезность и временную стабильность, чем диагнозы СДВГ с преобладанием невнимательности, гиперактивности-импульсивности и комбинированного типа по DSM[329,374-377], что говорит о полезности дименсионального подхода и ограниченной достоверности категориальных диагностических спецификаторов.

Несколько исследований также указывают на то, что факторы нейроразвития демонстрируют более тесную связь с рядом важных факторов риска и исходов, включая исполнительное функционирование, функционирование мозга, задержки развития, проблемы обучения, психосоциальное функционирование, прием лекарств и использование услуг, чем общие факторы, включающие другие психические нарушения и клинические особенности[25,42,190,233,262,373,379]. Крупное шведское популяционное исследование (N = 1,093,788) показало, что фактор нейроразвития был связан с замедленным ростом плода в большей степени, чем факторы интернализации, экстернализации, психоза и общей психопатологии[45]. Эти связи оставались значимыми даже при анализе родственных связей, учитывающем неизмеримые семейные различия.

Также было обнаружено, что трансдиагностический спектр нарушений нейропсихического развития демонстрирует улучшенную полезность по сравнению с конкретными характеристиками нарушений нейроразвития. Например, крупное лонгитюдное исследование детей в Великобритании (N = 10,054) показало, что широкий фактор нейроразвития у детей предсказывал проблемы настроения у взрослых более стабильно и в большей степени, чем более узкие дименсии, охватывающие двигательные и когнитивные трудности[49].

В целом эти результаты указывают на то, что трансдиагностическая характеристика нарушений нейроразвития может лучше объяснить и улучшить прогнозирование важных исходов, не ограничиваясь категориальными подходами, и обеспечивает дополнительную достоверность даже по сравнению с дименсиональными показателями других психических состояний и клинических особенностей[202].

Клиническая польза

Клиническая полезность включает в себя степень, в которой переход к трансдиагностическому дименсиональному подходу к нарушениям нейроразвития будет отражать приемлемость и предпочтения клинициста, способствовать практической реализации в клинических условиях, облегчать концептуализацию состояния пациента, общение между практикующими врачами, пациентами и членами семьи, принятие клинических решений и выбор/планирование лечения и улучшать результаты для отдельных лиц, семей и клиницистов[379].

Несколько групп доказательств указывают на то, что трансдиагностические дименсиональные подходы в целом[17-19] и к нарушениям нейроразвития в частности[7,202,320,380] обеспечивают более практичные клинические цели для диагностики и лечения по сравнению с диагностическими категориями.

Исследование оценок, проведенных практикующими врачами, показало, что клиницисты отдают предпочтение трансдиагностическому дименсиональному подходу к диагностике как у детей, так и у взрослых пациентов, в том числе с СДВГ[326], и отмечают его большую приемлемость, осуществимость и клиническую полезность. Это согласуется с данными, показывающими, что врачи больше фокусируются на тяжести симптомов, чем на диагностических категориях при принятии клинических решений[381]. Примечательно, что пациенты детского и взрослого возраста (и родители детей-пациентов) также сообщили, что трансдиагностический подход, вероятно, был более полезен для врача в понимании их проблем и потребностей[326].

Еще одним доказательством, напрямую указывающим на клиническую полезность дименсионального подхода к нарушениям нейроразвития, является широкое внедрение дименсиональных оценок в клинических условиях[382], особенно при СДВГ[353-355,383,384], а также в последнее время при РАС[41,357-360,385] и нарушениях интеллектуального развития[363,386]. Поскольку отдельный диагноз не дает врачам точной картины состояния отдельного пациента, дименсиональные оценки обычно используются в клинической практике для получения более полного представления о сильных и слабых сторонах пациента и его потребностях, выходящих за рамки его категориального диагноза[7,382,387-390].

Это иллюстрируется недавним полевым исследованием полезности недавно разработанных поведенческих индикаторов для оценки тяжести нарушений интеллектуального развития, включенных в клинические описания и диагностические требования к нарушениям нейропсихического развития по МКБ-11[363]. Полученные результаты показали положительные оценки практикующих специалистов относительно простоты применения, а также клинической полезности для выбора лечения, прогнозирования и общения с другими специалистами в области здравоохранения и образования[363].

Что касается стратегий поддержки и лечения, существуют доказательства того, что фокусировка на социальных трудностях, общих для многих нарушений нейроразвития, путем разработки интервенций, ориентированных на социальные навыки, а не на диагнозы, может быть более полезной и экономически эффективной[202,391]. Дименсиональные оценки также могут быть полезны для отслеживания эффективности лечения и клинических улучшений с течением времени[387,389,392]. Расширение трансдиагностического подхода как на нарушения нейроразвития, так и на психические расстройства, вероятно, будет способствовать разработке профилактических стратегий для предупрежде-

ния поздних проблем психического здоровья у лиц с нарушениями нейроразвития. Это соответствует недавним инициативам по созданию поэтапной персонализированной модели медицинского обслуживания для пациентов с РАС, учитывающей потребности, сильные стороны и проблемы аутичных лиц и их семей[390].

Наконец, клиническая полезность и приемлемость предлагаемого трансдиагностического дименсионального подхода отражены в клинических приоритетах заинтересованных сторон. Правозащитные организации и лица с нарушениями нейроразвития подчеркнули неудовлетворенные потребности в поддержке, возникающие из-за использования традиционных категориальных подходов в клинических условиях[33,34,393]. Для решения этих проблем они активно призывали перейти к клиническим услугам, которые учитывают дименсиональные оценки нарушений нейроразвития и сопутствующих состояний[313,382].

Новые оценки клинических служб, применяющих такой подход в Великобритании, показали улучшение возможностей поддержки и удовлетворенности пациентов, семей и врачей, а также сокращение листов ожидания, повторных направлений на другие обследования (например, в связи с трудностями в обучении у ребенка, первоначально обследованного в клинике СДВГ) и экономических затрат[383]. Эти обнадеживающие данные указывают на клиническую полезность трансдиагностического дименсионального подхода к нарушениям нейроразвития и поддерживают распространение этого подхода[394].

ЗНАЧЕНИЕ

Интеграция предложенного спектра нарушений нейропсихического развития в трансдиагностический подход к психическим расстройствам может иметь несколько важных последствий.

Значение для исследований

С исследовательской точки зрения, наше предложение о включении спектра нарушений нейропсихического развития в трансдиагностические модели психических расстройств может обеспечить формальную основу для описания общей непрерывности развития и сопутствующей распространенности нарушений нейроразвития как между ними, так и с другими психическими расстройствами. Прогресс в этой области был медленным, поскольку исследования, основанные на категориальных подходах, обычно рассматривали нарушения нейроразвития отдельно друг от друга и от других психических расстройств. Это противоречит тому, как эти состояния проявляются клинически, и побудило исследователей, правозащитные организации и людей с таким опытом призвать к проведению дополнительной работы по трансдиагностике нарушений нейроразвития и сопутствующих психических нарушений[7,25,32-35,395]. Понятие спектра нарушений нейропсихического развития и его детальное рассмотрение наряду с другими трансдиагностическими спектрами/дименсиями могут непосредственно ответить на эти вопросы, способствуя более целостной характеристике их частого сосуществования в процессе развития.

Более того, включение предложенного спектра нарушений нейропсихического развития в трансдиагностические модели может иметь важные последствия для выяснения этиологических и эволюционных причин нарушений нейроразвития и других психических расстройств. Категориальные подходы поддерживают этиологические и эволюционные исследования, сосредоточенные на отдельных состояниях, часто без учета того, страдали ли участники исследования также другими заболеваниями (или имели ли они их в анамнезе). В результате оказалось невозможным выяснить, в какой степени факторы риска и механизмы, выявленные для любого отдельного состояния, являются специфичными для этого состояния, общими для нескольких состояний или объясняются недиагностированными сопутствующими нарушениями[9]. Включение спектра нарушений нейропсихического развития в трансдиагностические модели может позволить исследователям точно определить этиологические и эволюционные процессы, характерные для этого спектра (или составляющих его субдименсий) и общие для других трансдиагностических спектров/дименсий. Кроме того, поскольку более ранние проявления особенностей нейроразвития часто предшествуют более серьезным проявлениям и значительным нарушениям[145], предлагаемый трансдиагностический подход может дать новое представление о процессах развития в более общем плане, что является ключом к ранней диагностике и профилактике.

Кроме того, поощряя широкий подход к оценке степени функционирования и трудностей, с которыми сталкивается каждый человек, дименсиональный подход, присущий предлагаемой трансдиагностической концепции, также может способствовать более глубокому пониманию того, что состояния нейроразвития находятся в континууме с типичным функционированием и подпороговыми проявлениями[7,26], так же как и их общие психиатрические сопутствующие заболевания[12,17-19]. Дименсиональный подход, характеризующий распределение множества особенностей нейроразвития на уровне всей популяции, также побудит исследователей отойти от известных ограничений в исследованиях случай-контроль[7,11,17]. Это особенно ценно при состояниях с более низкими показателями диагностической распространенности (например, РАС), при которых привлечение подходящих лиц к участию в исследованиях является сложной задачей.

В целом, включение предлагаемого спектра нарушений нейропсихического развития в трансдиагностические рамки может содействовать разработке методов для описания сопутствующих особенностей, гетерогенности, механизмов и процессов развития, а также значительному уточнению теоретических и этиологических моделей нарушений нейроразвития и других психических расстройств. Это может оказать важное влияние на стратификацию, обнаружение биомаркеров и будущую клиническую практику.

Клиническое значение

С клинической точки зрения наше предложение имеет значение для ранней диагностики, профилактики, планирования лечения и трансдиагностических вмешательств. Во-первых, поскольку нарушения нейроразвития имеют много пересекающихся ранних признаков, сосредоточение на трансдиагностических доменах, а не на единичных показателях отдельных диагностических категорий может улучшить раннюю диагностику и оптимизировать раннее вмешательство[391]. Это имеет прямые клинические последствия, например, при решении проблем «диагностического затмения»[33,396], когда получение диагноза РАС приводит к задержке диагностики других нарушений нейроразвития (например, СДВГ) или психических расстройств (например, депрессии).

Во-вторых, более широкая оценка различных особенностей нейроразвития, наряду с проявлениями других психических расстройств, может дать более полную оценку конкретных сильных сторон, трудностей и потребностей человека, чем это возможно при постановке категориальных диагнозов. Это также может позволить оценить степень функционирования в нескольких областях. Это может как выявить сильные стороны, на которые можно обратить особое внимание, так и позволить выявить трудности на более ранней стадии, прежде чем они станут достаточно серьезными, чтобы соответствовать уровню диагноза. В результате трансдиагностический подход может напрямую учитывать приоритеты людей с нарушениями развития нервной системы и их семей, являясь более клинически приемлемым и в меньшей степени вызывающим стигматизацию, чем категориальные диагностические подходы[10,32, 33].

В-третьих, нарушения нейроразвития повышают риск развития других психических расстройств в подростковом и взрослом возрасте[31,49,151,153,395], но этот риск неспецифичен для всего спектра нарушений нейропсихического развития[49,397]. Трансдиагностический подход к оценке спектра нарушений нейропсихического развития, вместо сконцентри-

рованности на отдельных диагнозах, обеспечивает большую объяснительную силу для прогнозирования важных результатов. Характеристика областей риска между широким спектром нарушений нейропсихического развития и последующими психическими расстройствами может улучшить профилактику и своевременную диагностику[395].

Наконец, предлагаемый трансдиагностический дименсиональный подход может расширить доступ к необходимым услугам. Клиницисты, пациенты и их семьи, а также правозащитники говорят о необходимости подходов, которые признают сложность сферы психического здоровья[33,391,398,399], включая предоставление услуг на основе тяжести, функционирования и прогноза, вместо ограничения доступа только теми, кто получил конкретный диагноз[33,400,401]. В соответствии с текущим категориальным подходом человеку, демонстрирующему ухудшающиеся признаки нескольких нарушений нейроразвития, но не достигающему диагностических пороговых значений для какого-либо конкретного диагноза, может быть отказано в помощи. Вместо этого принятие более универсального подхода к предоставлению услуг, ориентированных на широкие проявления нарушений нейроразвития, может обеспечить быстрое распознавание и поддержку на основе индивидуальных потребностей, помогая устранять барьеры для терапии, включая неравенство, связанное с иммиграцией, расой и этнической принадлежностью[402-404]. Кроме того, такой подход может быть дестигматизирующим, поскольку он будет способствовать отходу от диагностических ярлыков в сторону сосредоточения на индивидуальных проблемах, а также сохранных сторонах[10,405].

НАПРАВЛЕНИЕ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Важным шагом в будущем является картирование более детальной структуры спектра нарушений нейропсихического развития путем исследования его конкретных субдименсий (например, невнимательность, повторяющееся поведение, трудности с чтением). Эта работа может основываться на предыдущих исследованиях структуры отдельных нарушений нейроразвития. Например, наиболее воспроизводимая структура СДВГ включает отдельные факторы невнимательности, гиперактивности и импульсивности[199,406], тогда как в литературе по РАС было выявлено от трех (коммуникация, социальное взаимодействие и ограничительное/повторяющееся поведение)[407,408] до пяти (несколько различающихся в разных исследованиях)[199,409-412] факторов.

Исследования, охватывающие субдименсии нейроразвития и другие трансдиагностические спектры/дименсии, способны пролить свет на то, могут ли определенные проявления нарушений нейроразвития частично перекрываться с другими более устоявшимися спектрами/дименсиями. Например, некоторые исследования, соответствующие модели HiTOP, предполагают, что проявления импульсивности СДВГ и отчужденности при РАС могут также частично объясняться спектрами расторможенной экстернализации[25] и отрешенности[53], соответственно.

Кроме того, характеристики, в настоящее время включенные в другие спектры/дименсии, могут быть лучше охвачены новым спектром нарушений нейропсихического развития. Например, повторяющиеся мысли и поведение, характеризующие ОКР (обычно включаемые в факторы интернализации), могут демонстрировать более сильную кластеризацию с характеристиками нейроразвития[25], в соответствии с доказательствами того, что они распространены также при РАС и синдроме Туретта и не всегда связаны с навязчивыми идеями[199].

Также существует острая необходимость в проспективных лонгитюдных исследованиях с произвольно отобранными эпидемиологическими выборками, сначала обследованных в раннем возрасте, а затем повторно в детстве, подростковом возрасте и взрослой жизни. Хотя такие исследования требуют больших ресурсов и времени, это единственный способ зафиксировать формирование, хронологическую последовательность и динамическое течение нарушений нейроразвития и других психических расстройств.Для всесторонних этиологических моделей психических расстройств особенно важно глубокое понимание стабильности предлагаемого спектра нарушений нейропсихического развития, а также непрерывности или разобщенности между ними и другими психическими расстройствами, относящимися к другим широким спектрам или дименсиям. Исследования, отслеживающие особенности нарушений нейроразвития и других психических расстройств в критические периоды развития и на протяжении всей жизни, также необходимы для изучения эквифинальности и мультифинальности[319].

Включение проявлений нарушений нейроразвития наряду с другими психическими нарушениями в трансдиагностические исследования также необходимо для дальнейшей оценки доказательств валидности спектра нарушений нейропсихического развития[5,17-19]. Существующие исследования, рассмотренные в этой статье, выявляют общие черты между нарушениями нейроразвития для валидации психиатрической нозологи. Однако, поскольку эти исследования редко включают проявления как нарушений нейроразвития, так и других психических расстройств, остается неясным, являются ли эти валидаторы специфичными для спектра нарушений нейропсихического развития. Будущие исследования должны установить связи с валидаторами, специфичными для спектра нарушений нейропсихического развития или трансдиагностически связанными с несколькими спектрами (особенно в отношении факторов риска окружающей среды и профилей темперамента/личности), а также связи, относящиеся к определенным периодам развития.

Следует отметить, что это также является проблемой для валидности других хорошо известных спектров интернализации, экстернализации и психоза[17-19], поскольку эти исследования также редко включали нарушения нейроразвития. Это означает, что недиагностированное сочетание с ранними признаками нарушений нейроразвития может влиять на результаты исследований. Таким образом, включение спектра нарушений нейропсихического развития в трансдиагностические психиатрические рамки необходимо для оценки доказательств валидности трансдиагностических спектров в широком смысле.

Исследования такого рода потребуют разработки новых и расширенных инструментов, которые всесторонне охватывают диапазон характеристик и поведения, зафиксированных в трансдиагностических рамках психических расстройств, включая нейроразвите. Хотя строгие пороговые значения противоречат трансдиагностическому дименсиональному подходу, который мы здесь описываем, включение клинически полезных порогов, которые идентифицируют лиц, нуждающихся в дополнительной поддержке, может улучшить реализацию, концептуализацию, коммуникацию, выбор/планирование лечения и результаты для отдельных лиц, семей и врачей[344].

Наконец, важным направлением будущих исследований станет привлечение множества заинтересованных сторон, включая людей с личным опытом, семьи, правозащитников, исследователей и врачей, к более широким обсуждениям (например, посредством подходов совместного исследования) приемлемости применения и внедрения предлагаемого трансдиагностического подхода к нарушениям нейроразвития и другим психическим расстройствам в клинических условиях. Трансляция предлагаемого нами трансдиагностического подхода в клиническую практику имеет потенциал для преобразования того, как выявляются и поддерживаются сопутствующие проблемы психического здоровья. Тем не менее интеграция спектра нарушений нейропсихического развития в трансдиагностические психиатрические рамки (например, HiTOP) может также предполагать, что особенности РАС, СДВГ и других нарушений нейроразвития следует рассматривать исключительно как формы психопатологии. Этот вопрос является довольно сложным, поскольку многие люди с нарушениями нейроразвития рассматривают эти состояния не как патологические, а скорее как формы нейроразнообразия[27-29] или аспекты своей собственной идентичности (о чем свидетельствует предпочтение языка, ориентированного на идентичность, выраженное определенными группами)[27].

В то же время концепция нейроразнообразия способствует проведению научных и клинических исследований по решению проблем, важных для людей с нарушениями нейроразвития, что может улучшить качество их жизни[27,28,313]. Поскольку ранняя диагностика и доступ к терапии являются главными приоритетами для людей, лично столкнувшихся с этими проблемами, и правозащитных групп во всем мире[32-35], преимущества, вытекающие из предлагаемого нами подхода, могут перевесить потенциальные риски, связанные с изучением спектра нарушений нейропсихического развития наряду с другими трансдиагностическими психопатологическими спектрами/дименсиями. Более того, трансдиагностические дименсиональные подходы рассматривают каждого человека как целое, с индивидуальными проблемами и сильными сторонами, и являются менее патологизирующими/стигматизирующими, чем категориальные подходы[10], которые все еще преобладают в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказательства, рассмотренные в этой статье, являются убедительным аргументом в пользу включения спектра нарушений нейропсихического развития в рамки трансдиагностики психических расстройств. Исследования и клиническая практика слишком долго были сфокусированы на заболеваниях нервной системы отдельно друг от друга, игнорируя их высокую частоту взаимодействия между собой и с другими психическими расстройствами.

Наша концепция способствует переходу к совместному трансдиагностическому и многомерному подходу в рамках научных исследований и клинической практики в отношении проблем нейроразвития и других нарушений, часто встречающихся в процессе развития. Дальнейшие исследования и работа по внедрению необходимы, но предложенный нами подход можно использовать уже сейчас для руководства инновационными исследованиями и разработки трансдиагностических оценок и клинических протоколов.

Такой подход может обеспечить более точную концептуализацию, целостную оценку и индивидуальную поддержку особенностей нейроразвития наряду с другими часто встречающимися нарушениями, тем самым удовлетворяя потребности каждого человека.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность M. Altschuler и C.G. McDonnell за их вклад на ранних стадиях этого проекта, а также L. Satchell, M. Bellgrove и J. Tiego за их отзывы. Мы также благодарны нейроотличным людям и сторонникам нейроразнообразия и организациям, чьи взгляды сформировали эту работу. G. Michelini поддерживается стипедией a Klingenstein Third Generation Foundation (no. 20212999); C.O. Carlisi – стипендиями Prudence Trust mid career и a Wellcome Trust postdoctoral (no. 206459/Z/17/Z); R.F. Krueger – US National Institutes of Health (grants nos. R01AG053217, R01AG077742, U19AG51426); J.J. Li – E. Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (no. P50HD105353).

Перевод: Арбенина Анастасия Алексеевна, г. Москва
Редактура: Камаева Дарья Андреевна, г. Томск

Литература

1. Arora NK, Nair MKC, Gulati S et al. Neurodevelopmental disorders in children aged 2-9 years: population-based burden estimates across five regions in India. PLoS Med 2018;15:e1002615.
2. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ et al. Prevalence and trends of developmental disabilities among children in the United States: 2009-2017. Pediatrics 2019; 144:e20190811.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing, 2013.
4. World Health Organization. International classification of diseases, 11th revision. Geneva: World Health Organization, 2022.
5. Andrews G, Pine DS, Hobbs MJ et al. Neurodevelopmental disorders: cluster 2 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. Psychol Med 2009; 39: 2013-23.
6. 6. Andrews G, Goldberg DP, Krueger RF et al. Exploring the feasibility of a metastructure for DSM-V and ICD-11: could it improve utility and validity? Psychol Med 2009;39:1993-2000.
7. Astle DE, Holmes J, Kievit R et al. Annual Research Review: The transdiagnostic revolution in neurodevelopmental disorders. J Child Psychol Psychiatry 2022; 63:397-417.
8. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. J Abnorm Psychol 2017;126:454-77.
9. Michelini G, Palumbo IM, DeYoung CG et al. Linking RDoC and HiTOP: a new interface for advancing psychiatric nosology and neuroscience. Clin Psychol Rev 2021;86:102025.
10. 10. Lahey BB, Tiemeier H, Krueger RF. Seven reasons why binary diagnostic categories should be replaced with empirically sounder and less stigmatizing dimensions. JCPP Adv 2022;2:e12108.
11. Uher R, Rutter M. Basing psychiatric classification on scientific foundation: problems and prospects. Int Rev Psychiatry 2012;24:591-605.
12. Lahey BB, Moore TM, Kaczkurkin AN et al. Hierarchical models of psychopathology: empirical support, implications, and remaining issues. World Psychiatry 2021;20:57-63.
13. Doyle CM, Lasch C, Vollman EP et al. Phenoscreening: a developmental approach to Research Domain Criteria-motivated sampling. J Child Psychol Psychiatry 2021;62:884-94.
14. Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ et al. A hierarchical causal taxonomy of psychopathology across the life span. Psychol Bull 2017;143:142-86.
15. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. World Psychiatry 2014;13:28-35.
16. Sanislow CA, Morris SE, Cuthbert BN et al. Development and environment in the National Institute of Mental Health (NIMH) Research Domain Criteria. J Psychopathol Clin Sci 2022;131:653-9.
17. Kotov R, Jonas KG, Carpenter WT et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): I. Psychosis superspectrum. World Psychiatry 2020;19:151-72.
18. Krueger RF, Hobbs KA, Conway CC et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): II. Externalizing superspectrum. World Psychiatry 2021;20:171-93.
19. Watson D, Levin-Aspenson HF, Waszczuk MA et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP):III. Emotional dysfunction superspectrum. World Psychiatry 2022;21:26-54.
20. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? Clin Psychol Sci 2014;2:119-37.
21. Achenbach TM, Ivanova MY, Rescorla LA. Empirically based assessment and taxonomy of psychopathology for ages 1½-90+ years: developmental, multiinformant, and multicultural findings. Compr Psychiatry 2017;79:4-18.
22. Casey BJ, Oliveri ME, Insel T. A neurodevelopmental perspective on the Research Domain Criteria (RDoC) framework. Biol Psychiatry 2014;76:350-3.
23. MacNeill LA, Allen NB, Poleon RB et al. Translating RDoC to real-world impact in developmental psychopathology: a neurodevelopmental framework for application of mental health risk calculators. Dev Psychopathol 2021;33:1665-84.
24. Dadds MR, Frick PJ. Toward a transdiagnostic model of common and unique processes leading to the major disorders of childhood: the REAL model of attention, responsivenes and learning. Behav Res Ther 2019;119:103410.
25. Michelini G, Barch DM, Tian Y et al. Delineating and validating higher-order dimensions of psychopathology in the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) study. Transl Psychiatry 2019;9:261.
26. Knott R, Johnson BP, Tiego J et al. The Monash Autism-ADHD genetics and neurodevelopment (MAGNET) project design and methodologies: a dimensional approach to understanding neurobiological and genetic aetiology. Mol Autism 2021;12:55.
27. Baron-Cohen S. Editorial Perspective: Neurodiversity – a revolutionary concept for autism and psychiatry. J Child Psychol Psychiatry 2017;58:744-7.
28. Fletcher-Watson S. Transdiagnostic research and the neurodiversity paradigm: commentary on the transdiagnostic revolution in neurodevelopmental disorders by Astle et al. J Child Psychol Psychiatry 2022;63:418-20.

29. Sonuga-Barke E, Thapar A. The neurodiversity concept: is it helpful for clinicians and scientists? Lancet Psychiatry 2021;8:559-61.
30. Romero M, Aguilar JM, Del-Rey-Mejías Á et al. Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorder: a comparative study between DSM-IV-TR and DSM-5 diagnosis. Int J Clin Health Psychol 2016;16:266-75.
31. Franke B, Michelini G, Asherson P et al. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. Eur Neuropsychopharmacol 2018;28:1059-88.
32. Emerging Minds. Embracing complexity in neurodevelopment research. https://emergingminds.org.uk.
33. Embracing Complexity. Towards new approaches for supporting people with neurodevelopmental conditions. https://embracingcomplexity.org.uk.
34. Bisset M, Brown LE, Bhide S et al. Practitioner Review: It's time to bridge the gap – understanding the unmet needs of consumers with attention-deficit/hyperactivity disorder – a systematic review and recommendations. J Child Psychol Psychiatry 2023;64:848-58.
35. Pukki H, Bettin J, Outlaw AG et al. Autistic perspectives on the future of clinical autism research. Autism Adulthood 2022;4:93-101.
36. Tunç B, Pandey J, St John T et al. Diagnostic shifts in autism spectrum disorder can be linked to the fuzzy nature of the diagnostic boundary: a data-driven approach. J Child Psychol Psychiatry 2021;62:1236-45.
37. Chien YL, Lin HY, Tung YH et al. Neurodevelopmental model of schizophrenia revisited: similarity in individual deviation and idiosyncrasy from the normative mode of whole-brain white matter tracts and shared brain-cognition covariation with ADHD and ASD. Mol Psychiatry 2022;27:3262-71.
38. Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. World Psychiatry 2017;16:227-35.
39. Trickett J, Heald M, Oliver C et al. A cross-syndrome cohort comparison of sleep disturbance in children with Smith-Magenis syndrome, Angelman syndrome, autism spectrum disorder and tuberous sclerosis complex. J Neurodev Disord 2018;10:9.
40. Dewey D. What is comorbidity and why does it matter in neurodevelopmental disorders? Curr Develop Disord Rep 2018;5:235-42.
41. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The diagnosis of autism: from Kanner to DSMIII to DSM-5 and beyond. J Autism Dev Disord 2021;51:4253-70.
42. Holmes J, Mareva S, Bennett MP et al. Higher-order dimensions of psychopathology in a neurodevelopmental transdiagnostic sample. J Abnorm Psychol 2021;130:909-22.
43. Riglin L, Thapar AK, Leppert B et al. Using genetics to examine a general liability to childhood psychopathology. Behav Genet 2020;50:213-20.
44. Du Rietz E, Pettersson E, Brikell I et al. Overlap between attention-deficit hyperactivity disorder and neurodevelopmental, externalising and internalising disorders: separating unique from general psychopathology effects. Br J Psychiatry 2021;218:35-42.
45. Pettersson E, Larsson H, D'Onofrio B et al. Association of fetal growth with general and specific mental health conditions. JAMA Psychiatry 2019;76:536-43.
46. Pettersson E, Larsson H, D'Onofrio BM et al. Associations between general and specific psychopathology factors and 10-year clinically relevant outcomes in adult Swedish twins and siblings. JAMA Psychiatry 2023;80:728-37.
47. Forbes MK, Baillie AJ, Batterham P et al. Reconstructing psychopathology: a data-driven reorganization of the symptoms in DSM-5. https://osf.io/preprints/psyarxiv/7um9a.
48. Martin J, Hamshere ML, Stergiakouli E et al. Neurocognitive abilities in the general population and composite genetic risk scores for attention-deficit hyperactivity disorder. J Child Psychol Psychiatry 2015;56:648-56.
49. Addicoat A, Thapar AK, Riglin L et al. Adult mood problems in children with neurodevelopmental problems: evidence from a prospective birth cohort followed to age 50. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2020;55:351-8.
50. Noordhof A, Krueger RF, Ormel J et al. Integrating autism-related symptoms into the dimensional internalizing and externalizing model of psychopathology. The TRAILS Study. J Abnorm Child Psychol 2015;43:577-87.
51. Bloemen AJP, Oldehinkel AJ, Laceulle OM et al. The association between executive functioning and psychopathology: general or specific? Psychol Med 2018;48:1787-94.
52. Hartman CA, Luteijn E, Serra M et al. Refinement of the Children's Social Behavior Questionnaire (CSBQ): an instrument that describes the diverse problems seen in milder forms of PDD. J Autism Dev Disord 2006;36:325-42.
53. Stanton K, DeLucia EA, Brown MFD et al. Advancing understanding of the classification of broad autism phenotype and attention-deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions within the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology. Personal Ment Health 2021;15:113-23.
54. Stanton K, Khoo S, McDonnell CG et al. An initial investigation of the joint classification of hypomania- and neurodevelopmental disorder-relevant dimensions within the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology. Assessment 2023; 30:414-32.
55. Slobodskaya HR. The hierarchical structure of personality and common psychopathology in childhood. J Res Pers 2014;53:36-46.
56. Carragher N, Krueger RF, Eaton NR et al. ADHD and the externalizing spectrum: direct comparison of categorical, continuous, and hybrid models of liability in a nationally representative sample. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2014;49:1307-17.
57. Carragher N, Teesson M, Sunderland M et al. The structure of adolescent psychopathology: a symptom-level analysis. Psychol Med 2016;46:981-94.
58. Hewitt JK, Rutter M, Simonoff E et al. Genetics and developmental psychopathology: 1. Phenotypic assessment in the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. J Child Psychol Psychiatry 1997;38:943-63.
59. Laceulle OM, Vollebergh WAM, Ormel J. The structure of psychopathology in adolescence: replication of a general psychopathology factor in the TRAILS Study. Clin Psychol Sci 2015;3:850-60.
60. Lahey BB, Zald DH, Perkins SF et al. Measuring the hierarchical general factor model of psychopathology in young adults. Int J Methods Psychiatr Res 2018; 27:e1593.
61. Martel MM, Pan PM, Hoffmann MS et al. A general psychopathology factor (p factor) in children: structural model analysis and external validation through familial risk and child global executive function. J Abnorm Psychol 2017;126: 137-48.
62. Snyder HR, Young JF, Hankin BL. Strong homotypic continuity in common psychopathology-, internalizing-, and externalizing-specific factors over time in adolescents. Clin Psychol Sci 2017;5:98-110.
63. Schweizer TH, Snyder HR, Young JF et al. The breadth and potency of transdiagnostic cognitive risks for psychopathology in youth. J Consult Clin Psychol 2020;88:196-211.
64. Afzali MH, Sunderland M, Carragher N et al. The structure of psychopathology in early adolescence: study of a Canadian sample. Can J Psychiatry 2018;63:223-30.
65. Achenbach TM. The classification of children's psychiatric symptoms: a factoranalytic study. Psychol Monogr 1966;80:1-37.
66. Ivanova MY, Achenbach TM, Dumenci L et al. Testing the 8-syndrome structure of the Child Behavior Checklist in 30 societies. J Clin Child Adolesc Psychol 2007;36:405-17.
67. Ivanova MY, Achenbach TM, Rescorla LA et al. Preschool psychopathology reported by parents in 23 societies: testing the seven-syndrome model of the Child Behavior Checklist for ages 1.5-5. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2010;49:1215-24.
68. Ivanova MY, Achenbach TM, Rescorla LA et al. Syndromes of self-reported psychopathology for ages 18-59 in 29 societies. J Psychopathol Behav Assess 2015;37:171-83.
69. Ivanova MY, Achenbach TM, Rescorla LA et al. Testing syndromes of psychopathology in parent and youth ratings across societies. J Clin Child Adolesc Psychol 2019;48:596-609.
70. McElroy E, Belsky J, Carragher N et al. Developmental stability of general and specific factors of psychopathology from early childhood to adolescence: dynamic mutualism or p-differentiation? J Child Psychol Psychiatry 2018;59:667-75.
71. Haltigan JD, Aitken M, Skilling T et al. "P" and "DP": examining symptom-level bifactor models of psychopathology and dysregulation in clinically referred children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2018;57:384-96.
72. Hartman CA, Hox J, Mellenbergh GJ et al. DSM-IV internal construct validity: when a taxonomy meets data. J Child Psychol Psychiatry 2001;42:817-36.

73. Murray AL, Eisner M, Ribeaud D. The development of the general factor of psychopathology 'p factor' through childhood and adolescence. J Abnorm Child Psychol 2016;44:1573-86.
74. Niarchou M, Moore TM, Tang SX et al. The dimensional structure of psychopathology in 22q11.2 deletion syndrome. J Psychiatr Res 2017;92:124-31.
75. Pettersson E, Lahey BB, Larsson H et al. Criterion validity and utility of the general factor of psychopathology in childhood: predictive associations with independently measured severe adverse mental health outcomes in adolescence. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2018;57:372-83.
76. Moore TM, Kaczkurkin AN, Durham EL et al. Criterion validity and relationships between alternative hierarchical dimensional models of general and specific psychopathology. J Abnorm Psychol 2020;129:677-88.
77. Miller M, Iosif AM, Young GS et al. The dysregulation profile in preschoolers with and without a family history of autism spectrum disorder. J Child Psychol Psychiatry 2019;60:516-23.
78. Clark DA, Hicks BM, Angstadt M et al. The general factor of psychopathology in the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) study: a comparison of alternative modeling approaches. Clin Psychol Sci 2021;9:169-82.
79. Lahey BB, Applegate B, Waldman ID et al. The structure of child and adolescent psychopathology: generating new hypotheses. J Abnorm Psychol 2004;113:358-85.
80. Farmer RF, Seeley JR, Kosty DB et al. Hierarchical organization of axis I psychiatric disorder comorbidity through age 30. Compr Psychiatry 2013;54:523-32.
81. Ameringer KJ, Chou CP, Sussman S et al. Identifying shared latent dimensions of psychological symptoms: implications for the psychological correlates of smoking. J Psychopathol Behav Assess 2015;37:454-68.
82. Blanco C, Wall MM, He JP et al. The space of common psychiatric disorders in adolescents: comorbidity structure and individual latent liabilities. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015;54:45-52.
83. Caspi A, Houts RM, Ambler A et al. Longitudinal assessment of mental health disorders and comorbidities across 4 decades among participants in the Dunedin Birth Cohort Study. JAMA Netw Open 2020;3:e203221.
84. Cosgrove VE, Rhee SH, Gelhorn HL et al. Structure and etiology of co-occurring internalizing and externalizing disorders in adolescents. J Abnorm Child Psychol 2011;39:109-23.
85. Doyle MM, Murphy J, Shevlin M. Competing factor models of child and adolescent psychopathology. J Abnorm Child Psychol 2016;44:1559-71.
86. Forbush KT, Watson D. The structure of common and uncommon mental disorders. Psychol Med 2013;43:97-108.
87. Lahey BB, Rathouz PJ, Keenan K et al. Criterion validity of the general factor of psychopathology in a prospective study of girls. J Child Psychol Psychiatry 2015;56:415-22.
88. Tackett JL, Lahey BB, van Hulle C et al. Common genetic influences on negative emotionality and a general psychopathology factor in childhood and adolescence. J Abnorm Psychol 2013;122:1142-53.
89. Witkiewitz K, King K, McMahon RJ et al. Evidence for a multi-dimensional latent structural model of externalizing disorders. J Abnorm Child Psychol 2013; 41:223-37.
90. Asherson P, Akehurst R, Kooij JJS et al. Under diagnosis of adult ADHD: cultural influences and societal burden. J Atten Disord 2012;16(Suppl. 5):20S-38S.
91. Antshel KM, Zhang-James Y, Wagner KE et al. An update on the comorbidity of ADHD and ASD: a focus on clinical management. Expert Rev Neurother 2016;16:279-93.
92. Gidziela A, Ahmadzadeh YI, Michelini G et al. Genetic influences on neurodevelopmental disorders and their overlap with co-occurring conditions in childhood and adolescence: a meta-analysis. MedRxiv 2022;2022.02.17.22271089.
93. Imamura A, Morimoto Y, Ono S et al. Genetic and environmental factors of schizophrenia and autism spectrum disorder: insights from twin studies. J Neural Transm 2020;127:1501-15.
94. Taylor MJ, Robinson EB, Happé F et al. A longitudinal twin study of the association between childhood autistic traits and psychotic experiences in adolescence. Mol Autism 2015;6:44.
95. Tistarelli N, Fagnani C, Troianiello M et al. The nature and nurture of ADHD and its comorbidities: a narrative review on twin studies. Neurosci Biobehav Rev 2020;109:63-77.
96. Michelini G, Eley TC, Gregory AM et al. Aetiological overlap between anxiety and attention deficit hyperactivity symptom dimensions in adolescence. J Child Psychol Psychiatry 2015;56:423-31.
97. Arnett AB, Cairney BE, Wallace AS et al. Comorbid symptoms of inattention, autism, and executive cognition in youth with putative genetic risk. J Child Psychol Psychiatry 2018;59:268-76.
98. Faraone SV, Ghirardi L, Kuja-Halkola R et al. The familial co-aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder and intellectual disability: a registerbased family study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017;56:167-74.
99. Ghirardi L, Brikell I, Kuja-Halkola R et al. The familial co-aggregation of ASD ADHD: a register-based cohort study. Mol Psychiatry 2018;23:257-62.
100. Ghirardi L, Pettersson E, Taylor MJ et al. Genetic and environmental contribution to the overlap between ADHD and ASD trait dimensions in young adults: a twin study. Psychol Med 2019;49:1713-21.
101. Ghirardi L, Kuja-Halkola R, Butwicka A et al. Familial and genetic associations between autism spectrum disorder and other neurodevelopmental and psychiatric disorders. J Child Psychol Psychiatry 2021;62:1274-84.
102. Moruzzi S, Pesenti-Gritti P, Brescianini S et al. Clumsiness and psychopathology: causation or shared etiology? A twin study with the CBCL 6-18 questionnaire in a general school-age population sample. Hum Mov Sci 2010;29:326-38.
103. Ronald A, Larsson H, Anckarsäter H et al. Symptoms of autism and ADHD: a Swedish twin study examining their overlap. J Abnorm Psychol 2014;123:440-51.
104. Stergiakouli E, Davey Smith G, Martin J et al. Shared genetic influences between dimensional ASD and ADHD symptoms during child and adolescent development. Mol Autism 2017;8:18.
105. Pettersson E, Anckarsäter H, Gillberg C et al. Different neurodevelopmental symptoms have a common genetic etiology. J Child Psychol Psychiatry 2013; 54:1356-65.
106. Posthuma D, Polderman TJC. What have we learned from recent twin studies about the etiology of neurodevelopmental disorders? Curr Opin Neurol 2013; 26:111-21.
107. Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. Nat Genet 2023;55:198-208.
108. Grove J, Ripke S, Als TD et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. Nat Genet 2019;51:431-44.
109. Peyre H, Schoeler T, Liu C et al. Combining multivariate genomic approaches to elucidate the comorbidity between autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder. J Child Psychol Psychiatry 2021;62:1285-96.
110. Wu Y, Cao H, Baranova A et al. Multi-trait analysis for genome-wide association study of five psychiatric disorders. Transl Psychiatry 2020;10:209.
111. Yang Z, Wu H, Lee PH et al. Investigating shared genetic basis across Tourette syndrome and comorbid neurodevelopmental disorders along the impulsivity compulsivity spectrum. Biol Psychiatry 2021;90:317-27.
112. Grotzinger AD, Rhemtulla M, de Vlaming R et al. Genomic structural equation modelling provides insights into the multivariate genetic architecture of complex traits. Nat Hum Behav 2019;3:513-25
113. Grotzinger AD, Mallard TT, Akingbuwa WA et al. Genetic architecture of 11 major psychiatric disorders at biobehavioral, functional genomic and molecular genetic levels of analysis. Nat Genet 2022;54:548-59.
114. Li JJ, He Q, Wang Z et al. Enhancing the discriminatory power of ADHD and autism spectrum disorder polygenic scores in clinical and nonclinical samples. medRxiv 2022;2022.02.09.22270697.
115. Waldman ID, Poore HE, Luningham JM et al. Testing structural models of psychopathology at the genomic level. World Psychiatry 2020;19:350-9.
116. Schreiweis C, Bornschein U, Burguière E et al. Humanized Foxp2 accelerates learning by enhancing transitions from declarative to procedural performance. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111:14253-8.
117. Sia GM, Clem RL, Huganir RL. The human language-associated gene SRPX2 regulates synapse formation and vocalization in mice. Science 2013;342:987-91.
118. Tsui D, Vessey JP, Tomita H. FoxP2 regulates neurogenesis during embryonic cortical development. J Neurosci 2013;33:244-58.

119. Breiderhoff T, Christiansen GB, Pallesen LT et al. Sortilin-related receptor SORCS3 is a postsynaptic modulator of synaptic depression and fear extinction. PLoS One 2013;8:e75006.
120. Demontis D, Walters RK, Martin J et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. Nat Genet 2019;51:63-75.
121. Qu X, Wei H, Zhai Y et al. Identification, characterization, and functional study of the two novel human members of the semaphorin gene family. J Biol Chem 2002;277:35574-85.
122. Le Meur N, Holder-Espinasse M, Jaillard S et al. MEF2C haploinsufficiency caused by either microdeletion of the 5q14.3 region or mutation is responsible for severe mental retardation with stereotypic movements, epilepsy and/or cerebral malformations. J Med Genet 2010;47:22-9.
123. Novara F, Beri S, Giorda R et al. Refining the phenotype associated with MEF2C haploinsufficiency. Clin Genet 2010;78:471-7.
124. Sobreira N, Walsh MF, Batista D et al. Interstitial deletion 5q14.3-q21 associated with iris coloboma, hearing loss, dental anomaly, moderate intellectual disability, and attention deficit and hyperactivity disorder. Am J Med Genet 2009;149A:2581-3.
125. Zoghbi HY, Bear MF. Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. Cold Spring Harb Perspect Biol 2012;4:a009886.
126. Martin J, Hamshere ML, Stergiakouli E et al. Genetic risk for attention-deficit/hyperactivity disorder contributes to neurodevelopmental traits in the general population. Biol Psychiatry 2014;76:664-71.
127. Stergiakouli E, Martin J, Hamshere ML et al. Association between polygenic risk scores for attention-deficit hyperactivity disorder and educational and cognitive outcomes in the general population. Int J Epidemiol 2017;46:421-8.
128. Askeland RB, Hannigan LJ, Ask H et al. Early manifestations of genetic risk for neurodevelopmental disorders. J Child Psychol Psychiatry 2022;63:810-9.
129. Waszczuk MA, Miao J, Docherty AR et al. General v. specific vulnerabilities: polygenic risk scores and higher-order psychopathology dimensions in the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) study. Psychol Med 2023; 53:1937-46.
130. Carlsson T, Molander F, Taylor MJ et al. Early environmental risk factors for neurodevelopmental disorders – a systematic review of twin and sibling studies. Dev Psychopathol 2021;33:1448-95.
131. Kim JH, Kim JY, Lee J et al. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. Lancet Psychiatry 2020; 7:955-70.
132. Lund JI, Boles K, Radford A et al. A systematic review of childhood adversity and executive functions outcomes among adults. Arch Clin Neuropsychol 2022;37:1118-32.
133. Pechtel P, Pizzagalli DA. Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. Psychopharmacology 2011; 214:55-70.
134. van Hoorn JF, Schoemaker MM, Stuive I et al. Risk factors in early life for developmental coordination disorder: a scoping review. Dev Med Child Neurol 2021;63:511-9.
135. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or early term birth and risk of autism. Pediatrics 2021;148:e2020032300.
136. James SN, Rommel AS, Cheung C et al. Association of preterm birth with ADHD-like cognitive impairments and additional subtle impairments in attention and arousal malleability. Psychol Med 2018;48:1484-93.
137. Albores-Garcia D, McGlothan JL, Guilarte TR. Early-life lead exposure and neurodevelopmental disorders. Curr Opin Toxicol 2021;26:22-7.
138. Delgado CF, Ullery MA, Jordan M et al. Lead exposure and developmental disabilities in preschool-aged children. J Public Health Manag Pract 2018;24:e10-7.
139. He J, Ning H, Huang R. Low blood lead levels and attention-deficit hyperactivity disorder in children: a systematic review and meta-analysis. Environ Sci Pollut Res Int 2019;26:17875-84.
140. Imbriani G, Panico A, Grassi T et al. Early-life exposure to environmental air pollution and autism spectrum disorder: a review of available evidence. Int J Environ Res Public Health 2021;18:1204.
141. Saghazadeh A, Rezaei N. Systematic review and meta-analysis links autism and toxic metals and highlights the impact of country development status: higher blood and erythrocyte levels for mercury and lead, and higher hair antimony, cadmium, lead, and mercury. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2017;79:340-68.
142. Alameda L, Christy A, Rodriguez V et al. Association between specific childhood adversities and symptom dimensions in people with psychosis: systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull 2021;47:975-85.
143. James SN, Rommel AS, Rijsdijk F et al. Is association of preterm birth with cognitive-neurophysiological impairments and ADHD symptoms consistent with a causal inference or due to familial confounds? Psychol Med 2020;50:1278-84.
144. Nelson HD, Nygren P, Walker M et al. Screening for speech and language delay in preschool children: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. Pediatrics 2006;117:e298-319.
145. Johnson MH, Gliga T, Jones E et al. Annual Research Review: Infant development, autism, and ADHD – early pathways to emerging disorders. J Child Psychol Psychiatry 2015;56:228-47.
146. Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. Lancet Psychiatry 2017;4:339-46.
147. Ozonoff S, Gangi D, Hanzel EP et al. Onset patterns in autism: variation across informants, methods, and timing. Autism Res 2018;11:788-97.
148. Lee EJ, Zwicker JG. Early identification of children with/at risk of developmental coordination disorder: a scoping review. Dev Med Child Neurol 2021;63:649-58.
149. Sansavini A, Favilla ME, Guasti MT et al. Developmental language disorder: early predictors, age for the diagnosis, and diagnostic tools. a scoping review. Brain Sci 2021;11:654.
150. Cervin M. Developmental signs of ADHD and autism: a prospective investigation in 3623 children. Eur Child Adolesc Psychiatry 2023;32:1969-78.
151. Lohvansuu K, Torppa M, Ahonen T et al. Unveiling the mysteries of dyslexia – lessons learned from the prospective Jyväskylä longitudinal study of dyslexia. Brain Sci 2021;11:427.
152. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. Mol Psychiatry 2022; 27:281-95.
153. Hassan N, Cavanna AE. The prognosis of Tourette syndrome: implications for clinical practice. Funct Neurol 2012;27:23-7.
154. Mason D, Capp SJ, Stewart GR et al. A meta-analysis of outcome studies of autistic adults: quantifying effect size, quality, and meta-regression. J Autism Dev Disord 2021;51:3165-79.
155. Agnew-Blais JC, Polanczyk GV, Danese A et al. Evaluation of the persistence, remission, and emergence of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adulthood. JAMA Psychiatry 2016;73:713-20.
156. Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV et al. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. Lancet Psychiatry 2016;3:568-78.
157. Caye A, Rocha TB, Anselmi L et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder trajectories from childhood to young adulthood: evidence from a birth cohort supporting a late-onset syndrome. JAMA Psychiatry 2016;73:705-12.
158. Goulardins JB, Rigoli D, Licari M et al. Attention deficit hyperactivity disorder and developmental coordination disorder: two separate disorders or do they share a common etiology. Behav Brain Res 2015;292:484-92.
159. May T, Brignell A, Williams K. Parent-reported autism diagnostic stability and trajectories in the longitudinal study of Australian children. Autism Res 2021;14:773-86.
160. Breda V, Rohde LA, Menezes AMB et al. The neurodevelopmental nature of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. Br J Psychiatry 2021;218:43-50.
161. Sibley MH, Mitchell JT, Becker SP. Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: a systematic review of longitudinal studies. Lancet Psychiatry 2016;3:1157-65.
162. Dubois P, St-Pierre MC, Desmarais C et al. Young adults with developmental language disorder: a systematic review of education, employment, and independent living outcomes. J Speech Lang Hear Res 2020;63:3786-800.
163. Riglin L, Leppert B, Langley K et al. Investigating attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder traits in the general population: what happens in adult life? Child Psychol Psychiatry 2021;62:449-57.
164. Pingault JB, Viding E, Galera C et al. Genetic and environmental influences on the developmental course of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms from childhood to adolescence. JAMA Psychiatry 2015;72:651-8.

165.Nigg JT, Sibley MH, Thapar A et al. Development of ADHD: etiology, heterogeneity, and early life course. Annu Rev Dev Psychol 2020;2:559-83.
166.Riglin L, Wootton RE, Thapar AK et al. Variable emergence of autism spectrum disorder symptoms from childhood to early adulthood. Am J Psychiatry 2021; 178:752-60.
167.Bathelt J, Vignoles A, Astle DE. Just a phase? Mapping the transition of behavioural problems from childhood to adolescence. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2021;56:821-36.
168.Cheung CH, Rijsdijk F, McLoughlin G et al. Childhood predictors of adolescent and young adult outcome in ADHD. J Psychiatr Res 2015;62:92-100.
169.Boström P, Broberg M, Hwang CP. Different, difficult or distinct? Mothers' and fathers' perceptions of temperament in children with and without intellectual disabilities. J Intellect Disabil Res 2010;54:806-19.
170.Chetcuti L, Uljarevic´ M, Varcin KJ et al. Caregiver psychological distress predicts temperament and social-emotional outcomes in infants with autism traits. Res Child Adolesc Psychopathol 2021;49:1669-81.
171.Conture EG, Kelly EM, Walden TA. Temperament, speech and language: an overview. J Commun Disord 2013;46:125-42.
172.Foley M, McClowry SG, Castellanos FX. The relationship between attention deficit hyperactivity disorder and child temperament. J Appl Dev Psychol 2008; 29:157-69.
173.Gomez R, Corr PJ. ADHD and personality: a meta-analytic review. Clin Psychol Rev 2014;34:376-88.
174.Jacobsson P, Hopwood CJ, Söderpalm B et al. Adult ADHD and emerging models of maladaptive personality: a meta-analytic review. BMC Psychiatry 2021; 21:282.
175.Mousavi F, Rozsa S, Nilsson T et al. Personality and intelligence: persistence, not self-directedness, cooperativeness or self-transcendence, is related to twins' cognitive abilities. PeerJ 2015;3:e1195.
176.Nakagawa A, Sukigara M, Miyachi T et al. Relations between temperament, sensory processing, and motor coordination in 3-year-old children. Front Psychol 2016;7:623.
177.Nigg JT, Goldsmith HH, Sachek J. Temperament and attention deficit hyperactivity disorder: the development of a multiple pathway model. J Clin Child Adolesc Psychol 2004;33:42-53.
178.Sung S, Fenoglio A, Wolff JJ et al. Examining the factor structure and discriminative utility of the Infant Behavior Questionnaire-Revised in infant siblings of autistic children. Child Dev 2022;93:1398-413.
179.Visser JC, Rommelse NNJ, Greven CU et al. Autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in early childhood: a review of unique and shared characteristics and developmental antecedents. Neurosci Biobehav Rev 2016;65:229-63.
180.Anckarsater H, Stahlberg O, Larson T et al. The impact of ADHD and autism spectrum disorders on temperament, character, and personality development. Am J Psychiatry 2006;163:1239-44.
181.Strunz S, Westphal L, Ritter K et al. Personality pathology of adults with autism spectrum disorder without accompanying intellectual impairment in comparison to adults with personality disorders. J Autism Dev Disord 2015;45:4026-38.
182.Forbes MK, Rapee RM, Camberis AL et al. Unique associations between childhood temperament characteristics and subsequent psychopathology symptom trajectories from childhood to early adolescence. J Abnorm Child Psychol 2017;45:1221-33.
183.Garon N, Zwaigenbaum L, Bryson S et al. Temperament and its association with autism symptoms in a high-risk population. J Abnorm Child Psychol 2016;44:757-69.
184.Olino TM, Finsaas MC, Dyson MW et al. A multimethod, multiinformant study of early childhood temperament and depression and anxiety symptoms in adolescence. J Psychopathol Clin Sci 2022;131:741-53.
185.Mouga S, Café C, Almeida J et al. Intellectual profiles in the autism spectrum and other neurodevelopmental disorders. J Autism Dev Disord 2016;46:2940-55.
186.Debes NMMM, Lange T, Jessen TL et al. Performance on Wechsler intelligence scales in children with Tourette syndrome. Eur J Paediatr Neurol 2011;15:146-54.
187.Kuntsi J, Eley TC, Taylor A et al. Co-occurrence of ADHD and low IQ has genetic origins. Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet 2004;124B:41-7.
188.Cheung CH, Frazier-Wood AC, Asherson P et al. Shared cognitive impairments and aetiology in ADHD symptoms and reading difficulties. PLoS One 2014;9:e98590.
189.Gonzalez-Gadea ML, Baez S, Torralva T et al. Cognitive variability in adults with ADHD and AS: disentangling the roles of executive functions and social cognition. Res Dev Disabil 2013;34:817-30.
190.Romer AL, Pizzagalli DA. Is executive dysfunction a risk marker or consequence of psychopathology? A test of executive function as a prospective predictor and outcome of general psychopathology in the Adolescent Brain Cognitive Development study. Dev Cogn Neurosci 2021;51:100994.
191.Karalunas SL, Hawkey E, Gustafsson H et al. Overlapping and distinct cognitive impairments in attention-deficit/hyperactivity and autism spectrum disorder without intellectual disability. J Abnorm Child Psychol 2018;46:1705-16.
192.van der Meer JMJ, Oerlemans AM, van Steijn DJ et al. Are autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder different manifestations of one overarching disorder? Cognitive and symptom evidence from a clinical and population-based sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2012;51:1160-72.
193.Cavanna AE, Ganos C, Hartmann A et al. The cognitive neuropsychiatry of Tourette syndrome. Cogn Neuropsychiatry 2020;25:254-68.
194.Lachambre C, Proteau-Lemieux M, Lepage JF et al. Attentional and executive functions in children and adolescents with developmental coordination disorder and the influence of comorbid disorders: a systematic review of the literature. PLoS One 2021;16:e0252043.
195.Ullman MT, Earle FS, Walenski M et al. The neurocognition of developmental disorders of language. Annu Rev Psychol 2020;71:389-417.
196.Baron-Cohen S, Ashwin E, Ashwin C et al. Talent in autism: hypersystemizing, hyper-attention to detail and sensory hypersensitivity. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009;364:1377-83.
197.Ward J. Individual differences in sensory sensitivity: a synthesizing framework and evidence from normal variation and developmental conditions. Cogn Neurosci 2019;10:139-57.
198.Shephard E, Zuccolo PF, Idrees I et al. Systematic review and meta-analysis: the science of early-life precursors and interventions for attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2022;61:187-226.
199.Huisman-van Dijk HM, van de Schoot R, Rijkeboer MM. The relationship between tics, OC, ADHD and autism symptoms: a cross-disorder symptom analysis in Gilles de la Tourette syndrome patients and family-members. Psychiatry Res 2016;237:138-46.
200.Korrel H, Mueller KL, Silk T et al. Research Review: Language problems in children with attention-deficit hyperactivity disorder – a systematic meta-analytic review. J Child Psychol Psychiatry 2017;58:640-54.
201.Mikami AY, Miller M, Lerner MD. Social functioning in youth with attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: transdiagnostic commonalities and differences. Clin Psychol Rev 2019;68:54-70.
202.Parhiala P, Torppa M, Eklund K et al. Psychosocial functioning of children with and without dyslexia: a follow-up study from ages four to nine. Dyslexia 2015; 21:197-211.
203.Leekam S. Social cognitive impairment and autism: what are we trying to explain? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2016;371:20150082.
204.Thye MD, Bednarz HM, Herringshaw AJ et al. The impact of atypical sensory processing on social impairments in autism spectrum disorder. Dev Cogn Neurosci 2018;29:151-67.
205.Cervantes PE, Matson JL, Adams HL et al. Comparing social skill profiles of children with autism spectrum disorders versus children with attention deficit hyperactivity disorder: where the deficits lie. Res Autism Spectr Disord 2013;7:1104-10.
206.Ros R, Graziano PA. A transdiagnostic examination of self-regulation: comparisons across preschoolers with ASD, ADHD, and typically developing children. J Clin Child Adolesc Psychol 2020;49:493-508.
207.Berkovits L, Eisenhower A, Blacher J. Emotion regulation in young children with autism spectrum disorders. J Autism Dev Disord 2017;47:68-79.
208.Banaschewski T, Jennen-Steinmetz C, Brandeis D et al. Neuropsychological correlates of emotional lability in children with ADHD. J Child Psychol Psychiatry 2012;53:1139-48.
209.Waldman ID. Aggressive boys' hostile perceptual and response biases: the role of attention and impulsivity. Child Dev 1996;67:1015-33.
210.Harden KP, Engelhardt LE, Mann FD et al. Genetic associations between executive functions and a general factor of psychopathology. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2020;59:749-58.

211. Ogilvie JM, Stewart AL, Chan RC et al. Neuropsychological measures of executive function and antisocial behavior: a meta-analysis. Criminology 2011;49:1063-107.
212. Schoemaker K, Mulder H, Dekovic´ M et al. Executive functions in preschool children with externalizing behavior problems: a meta-analysis. J AbnormChild Psychol 2013;41:457-71.
213. Aoki Y, Yoncheva YN, Chen B et al. Association of white matter structure with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. JAMA Psychiatry 2017;74:1120-8.
214. Lake EMR, Finn ES, Noble SM et al. The functional brain organization of an individual allows prediction of measures of social abilities transdiagnostically in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2019;86:315-26.
215. Hettwer MD, Larivière S, Park BY et al. Coordinated cortical thickness alterations across six neurodevelopmental and psychiatric disorders. Nat Commun 2022;13:6851.
216. McCutcheon RA, Pillinger T, Guo X et al. Shared and separate patterns in brain morphometry across transdiagnostic dimensions. Nat Mental Health 2023;1:55-65.
217. Cortese S, Solmi M, Michelini G et al. Candidate diagnostic biomarkers for neurodevelopmental disorders in children and adolescents: a systematic review. World Psychiatry 2023;22:129-49.
218. Carlisi CO, Norman LJ, Lukito SS et al. Comparative multimodal meta-analysis of structural and functional brain abnormalities in autism spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 2017;82:83-102.
219. Ecker C, Suckling J, Deoni SC et al. Brain anatomy and its relationship to behavior in adults with autism spectrum disorder: a multicenter magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 2012;69:195-209.
220. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. Lancet Psychiatry 2017;4:310-9.
221. Lukito S, Norman L, Carlisi C et al. Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. Psychol Med 2020;50:894-919.
222. Norman LJ, Carlisi C, Lukito S et al. Structural and functional brain abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder: a comparative meta-analysis. JAMA Psychiatry 2016;73:815-25.
223. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104:19649-54.
224. Dougherty CC, Evans DW, Myers SM et al. A comparison of structural brain imaging findings in autism spectrum disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. Neuropsychol Rev 2016;26:25-43.
225. Cauda F, Geda E, Sacco K et al. Grey matter abnormality in autism spectrum disorder: an activation likelihood estimation meta-analysis study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:1304-13.
226. DeRamus TP, Kana RK. Anatomical likelihood estimation meta-analysis of grey and white matter anomalies in autism spectrum disorders. Neuroimage Clin 2015;7:525-36.
227. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. Acta Psychiatr Scand 2012;125:114-26.
228. Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP et al. Brain imaging of the cortex in ADHD: a coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. Am J Psychiatry 2019;176:531-42.
229. Nakao T, Radua J, Rubia K et al. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. Am J Psychiatry 2011;168:1154-63.
230. Nickl-Jockschat T, Habel U, Michel TM et al. Brain structure anomalies in autism spectrum disorder – a meta-analysis of VBM studies using anatomic likelihood estimation. Hum Brain Mapp 2012;33:1470-89.
231. van Rooij D, Anagnostou E, Arango C et al. Cortical and subcortical brain morphometry differences between patients with autism spectrum disorder and healthy individuals across the lifespan: results from the ENIGMA ASD Working Group. Am J Psychiatry 2018;175:359-69.
232. Via E, Radua J, Cardoner N et al. Meta-analysis of gray matter abnormalities in autism spectrum disorder: should Asperger disorder be subsumed under a broader umbrella of autistic spectrum disorder? Arch Gen Psychiatry 2011;68:409-18.
233. Kushki A, Anagnostou E, Hammill C et al. Examining overlap and homogeneity in ASD, ADHD, and OCD: a data-driven, diagnosis-agnostic approach. Transl Psychiatry 2019;9:318.
234. Boedhoe PSW, van Rooij D, Hoogman M et al. Subcortical brain volume, regional cortical thickness, and cortical surface area across disorders: findings from the ENIGMA ADHD, ASD, and OCD Working Groups. Am J Psychiatry 2020;177:834-43.
235. Opel N, Goltermann J, Hermesdorf M et al. Cross-disorder analysis of brain structural abnormalities in six major psychiatric disorders: a secondary analysis of mega- and meta-analytical findings from the ENIGMA Consortium. Biol Psychiatry 2020;88:678-86.
236. Radonjic´ NV, Hess JL, Rovira P et al. Structural brain imaging studies offer clues about the effects of the shared genetic etiology among neuropsychiatric disorders. Mol Psychiatry 2021;26:2101-10.
237. Badcock NA, Bishop DVM, Hardiman MJ et al. Co-localisation of abnormal brain structure and function in specific language impairment. Brain Lang 2012;120:310-20.
238. Lee JC, Nopoulos PC, Bruce Tomblin J. Abnormal subcortical components of the corticostriatal system in young adults with DLI: a combined structural MRI and DTI study. Neuropsychologia 2013;51:2154-61.
239. Liu Y, Miao W, Wang J et al. Structural abnormalities in early Tourette syndrome children: a combined voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics study. PLoS One 2013;8:e76105.
240. Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H et al. Age-related brain structural alterations in children with specific language impairment. Hum Brain Mapp 2009;30:1626-36.
241. Verhoeven JS, Rommel N, Prodi E et al. Is there a common neuroanatomical substrate of language deficit between autism spectrum disorder and specific language impairment? Cereb Cortex 2012;22:2263-71.
242. Wen F, Yan J, Yu L et al. Grey matter abnormalities in Tourette syndrome: an activation likelihood estimation meta-analysis. BMC Psychiatry 2021;21:184.
243. Hart H, Radua J, Nakao T et al. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. JAMA Psychiatry 2013;70:185-98.
244. McCarthy H, Skokauskas N, Frodl T. Identifying a consistent pattern of neural function in attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. Psychol Med 2014;44:869-80.
245. Chantiluke K, Barrett N, Giampietro V et al. Inverse effect of fluoxetine on medial prefrontal cortex activation during reward reversal in ADHD and autism. Cereb Cortex 2014;25:1757-70.
246. Chantiluke K, Barrett N, Giampietro V et al. Disorder-dissociated effects of fluoxetine on brain function of working memory in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. Psychol Med 2014;45:1195-205.
247. Christakou A, Murphy CM, Chantiluke K et al. Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and with autism. Mol Psychiatry 2013;18:236-44.
248. Di Martino A, Zuo XN, Kelly C et al. Shared and distinct intrinsic functional network centrality in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2013;74:623-32.
249. Maisog JM, Einbinder ER, Flowers DL et al. A meta-analysis of functional neuroimaging studies of dyslexia. Ann N Y Acad Sci 2008;1145:237-59.
250. Prasad S, Sagar R, Kumaran SS et al. Study of functional magnetic resonance imaging (fMRI) in children and adolescents with specific learning disorder (dyslexia). Asian J Psychiatry 2020;50:101945.
251. Richlan F, Sturm D, Schurz M et al. A common left occipito-temporal dysfunction in developmental dyslexia and acquired letter-by-letter reading? PLoS One 2010;5:e12073.
252. Kaufmann L, Wood G, Rubinsten O et al. Meta-analyses of developmental fMRI studies investigating typical and atypical trajectories of number processing and calculation. Dev Neuropsychol 2011;36:763-87.
253. Bohlhalter S, Goldfine A, Matteson S et al. Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. Brain 2006;129(Pt. 8):2029-37.
254. Tung YH, Lin HY, Chen CL et al. Whole brain white matter tract deviation and idiosyncrasy from normative development in autism and ADHD and unaffected siblings link with dimensions of psychopathology and cognition. Am J Psychiatry 2021;178:730-43.

255.Zhang M, Huang Y, Jiao J et al. Transdiagnostic symptom subtypes across autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder: validated by measures of neurocognition and structural connectivity. BMC Psychiatry 2022;22:102.
256.Bathelt J, Caan M, Geurts H. More similarities than differences between ADHD and ASD in functional brain connectivity. https://osf.io/preprints/psyarxiv/4tfmn.
257.Kernbach JM, Satterthwaite TD, Bassett DS et al. Shared endo-phenotypes of default mode dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. Transl Psychiatry 2018;8:133.
258.Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. Hum Brain Mapp 2010;31:904-16.
259.Müller RA, Shih P, Keehn B et al. Underconnected, but how? A survey of functional connectivity MRI studies in autism spectrum disorders. Cereb Cortex 2011;21:2233-43.
260.Wang K, Xu M, Ji Y et al. Altered social cognition and connectivity of default mode networks in the co-occurrence of autistic spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder. Aust N Z J Psychiatry 2019;53:760-71.
261.Yerys BE, Tunç B, Satterthwaite TD et al. Functional connectivity of frontoparietal and salience/ventral attention networks have independent associations with co-occurring attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2019;4:343-51.
262.Karcher NR, Michelini G, Kotov R et al. Associations between resting-state functional connectivity and a hierarchical dimensional structure of psychopathology in middle childhood. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2021;6:508-17.
263.McLeod KR, Langevin LM, Goodyear BG et al. Functional connectivity of neural motor networks is disrupted in children with developmental coordination disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. Neuroimage Clin 2014;4:566-75.
264.Querne L, Berquin P, Vernier-Hauvette MP et al. Dysfunction of the attentional brain network in children with developmental coordination disorder: a fMRI study. Brain Res 2008;1244:89-102.
265.Cheng CH, Chan PYS, Hsieh YW et al. A meta-analysis of mismatch negativity in children with attention deficit-hyperactivity disorders. Neurosci Lett 2016; 612:132-7.
266.Williams ZJ, Abdelmessih PG, Key AP et al. Cortical auditory processing of simple stimuli is altered in autism: a meta-analysis of auditory evoked responses. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2021;6:767-81.
267.Menashe S. Audiovisual processing and selective attention in adult dyslexic readers: an event-related potential study. Dyslexia 2021;27:245-64.
268.Schaadt G, van der Meer E, Pannekamp A et al. Children with dyslexia show a reduced processing benefit from bimodal speech information compared to their typically developing peers. Neuropsychologia 2019;126:147-58.
269.Holeckova I, Cepicka L, Mautner P et al. Auditory ERPs in children with developmental coordination disorder. Act Nerv Super 2014;56:37-44.
270.Carruthers S, Michelini G, Kitsune V et al. Early neurophysiological stimulus processing during a performance-monitoring task differentiates women with bipolar disorder from women with ADHD. Psychiatry Res 2021;303:114088.
271.Kang E, Keifer CM, Levy EJ et al. Atypicality of the N170 event-related potential in autism spectrum disorder: a meta-analysis. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2018;3:657-66.
272.Tye C, Battaglia M, Bertoletti E et al. Altered neurophysiological responses to emotional faces discriminate children with ASD, ADHD and ASD+ADHD. Biol Psychol 2014;103:125-34.
273.Bellato A, Norman L, Idrees I et al. A systematic review and meta-analysis of altered electrophysiological markers of performance monitoring in obsessive-compulsive disorder (OCD), Gilles de la Tourette syndrome (GTS), attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and autism. Neurosci Biobehav Rev 2021;131:964-87.
274.Michelini G, Kitsune GL, Cheung CH et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder remission is linked to better neurophysiological error detection and attention-vigilance processes. Biol Psychiatry 2016;80:923-32.
275.Cunha P, Monteiro de Castro Silva I, Neiva ER et al. Auditory processing disorder evaluations and cognitive profiles of children with specific learning disorder. Clin Neurophysiol Pract 2019;4:119-27.
276.Frizzo ACF. Auditory evoked potential: a proposal for further evaluation in children with learning disabilities. Front Psychol 2015;6:788.
277.Tsai CL, Pan CY, Chang YK et al. Deficits of visuospatial attention with reflexive orienting induced by eye-gazed cues in children with developmental coordination disorder in the lower extremities: an event-related potential study. Res Dev Disabil 2010;31:642-55.
278.Cui T, Wang PP, Liu S et al. P300 amplitude and latency in autism spectrum disorder: a meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry 2017;26:177-90.
279.Kamita MK, Silva LAF, Matas CG. Cortical auditory evoked potentials in autism spectrum disorder: a systematic review. Codas 2021;33:e20190207.
280.Kaiser A, Aggensteiner PM, Baumeister S et al. Earlier versus later cognitive event-related potentials (ERPs) in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2020;112:117-34.
281.Szuromi B, Czobor P, Komlósi S et al. P300 deficits in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. Psychol Med 2011;41:1529-38.
282.Brandt VC, Stock AK, Münchau A et al. Evidence for enhanced multi-component behaviour in Tourette syndrome – an EEG study. Sci Rep 2017;7:7722.
283.Suzuki K, Kita Y, Shirakawa Y et al. Reduced Nogo-P3 in adults with developmental coordination disorder (DCD). Int J Psychophysiol 2020;153:37-44.
284.Tsai CL, Chang YK, Chen FC et al. Effects of cardiorespiratory fitness enhancement on deficits in visuospatial working memory in children with developmental coordination disorder: a cognitive electrophysiological study. Arch Clin Neuropsychol 2014;29:173-85.
285.Wang J, Barstein J, Ethridge LE et al. Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. J Neurodevelop Disord 2013;5:24.
286.Clarke AR, Barry RJ, Johnstone S. Resting state EEG power research in attentiondeficit/hyperactivity disorder: a review update. Clin Neurophysiol 2020;131:1463-79.
287.Rudo-Hutt AS. Electroencephalography and externalizing behavior: a metaanalysis. Biol Psychol 2015;105:1-19.
288.Chiarenza GA. Quantitative EEG in childhood attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities. Clin EEG Neurosci 2021;52:144-55.
289.Jäncke L, Saka MY, Badawood O et al. Resting-state electroencephalogram in a.learning-disabled children: power and connectivity analyses. Neuroreport 2019;30:95-101.
290.Gurau O, Bosl WJ, Newton CR. How useful is electroencephalography in the diagnosis of autism spectrum disorders and the delineation of subtypes: a systematic review. Front Psychiatry 2017;8:121.
291.Neuhaus E, Lowry SJ, Santhosh M et al. Resting state EEG in youth with ASD: age, sex, and relation to phenotype. J Neurodev Disord 2021;13:33.
292.Babiloni C, Stella G, Buffo P et al. Cortical sources of resting state EEG rhythms are abnormal in dyslexic children. Clin Neurophysiol 2012;123:2384-91.
293.Lenartowicz A, Mazaheri A, Jensen O et al. Aberrant modulation of brain oscillatory activity and attentional impairment in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2018;3:19-29.
294.David N, Schneider TR, Peiker I et al. Variability of cortical oscillation patterns: a possible endophenotype in autism spectrum disorders? Neurosci Biobehav Rev 2016;71:590-600.
295.Vainieri I, Michelini G, Adamo N et al. Event-related brain-oscillatory and ex Gaussian markers of remission and persistence of ADHD. Psychol Med 2022; 52:352-61.
296.Coben R, Mohammad-Rezazadeh I, Frohlich J et al. Imaging brain connectivity in autism spectrum disorder. In: Casanova MF, El-Baz A, Suri JS (eds). Autism imaging and devices. Boca Raton: CRC Press, 2017:246-77.
297.Michelini G, Jurgiel J, Bakolis I et al. Atypical functional connectivity in adolescents and adults with persistent and remitted ADHD during a cognitive control task. Transl Psychiatry 2019;9:137.
298.Shephard E, Tye C, Ashwood KL et al. Oscillatory neural networks underlying resting-state, attentional control and social cognition task conditions in children with ASD, ADHD and ASD+ADHD. Cortex 2019;117:96-110.

299. Safar K, Vandewouw MM, Pang EW et al. Shared and distinct patterns of functional connectivity to emotional faces in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder children. Front Psychol 2022;13:826527.
300. Grant WB, Wimalawansa SJ, Holick MF et al. Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities. Nutrients 2015;7:1538-64.
301. Khoshbakht Y, Bidaki R, Salehi-Abargouei A. Vitamin D status and attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Adv Nutr 2018;9:9-20.
302. Walton C, Isaac A, Kerr M. Prevalence of vitamin D deficiency in people with learning disability: a systematic review. Br J Learn Disabil 2019;47:279-88.
303. Wang T, Shan L, Du L et al. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry 2016;25:341-50.
304. Babaknejad N, Sayehmiri F, Sayehmiri K et al. The relationship between zinc levels and autism: a systematic review and meta-analysis. Iran J Child Neurol 2016;10:1-9.
305. Saghazadeh A, Mahmoudi M, Dehghani Ashkezari A et al. Systematic review and meta-analysis shows a specific micronutrient profile in people with Down syndrome: lower blood calcium, selenium and zinc, higher red blood cell copper and zinc, and higher salivary calcium and sodium. PLoS One 2017;12:e0175437.
306. Sun GX, Wang BH, Zhang YF. Relationship between serum zinc levels and attention deficit hyperactivity disorder in children. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2015;17:980-3.
307. Warthon-Medina M, Moran VH, Stammers AL et al. Zinc intake, status and indices of cognitive function in adults and children: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Nutr 2015;69:649-61.
308. Zhang J, Luo W, Li Q et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2018;227:298-304.
309. Zheng Z, Zhang L, Zhu T et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2016;6:31241.
310. Gyllenberg D, Gissler M, Malm H et al. Specialized service use for psychiatric and neurodevelopmental disorders by age 14 in Finland. Psychiatr Serv 2014;65:367-73.
311. Valentine AZ, Brown BJ, Groom MJ et al. A systematic review evaluating the implementation of technologies to assess, monitor and treat neurodevelopmental disorders: a map of the current evidence. Clin Psychol Rev 2020;80:101870.
312. Davis E, Barnhill LJ, Saeed SA. Treatment models for treating patients with combined mental illness and developmental disability. Psychiatr Q 2008;79:205-23.
313. Embracing Complexity. Briefing on transdiagnostic approaches to mental health and neurodevelopment. https://embracingcomplexity.org.uk.
314. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2018;5:727-38.
315. Kortekaas-Rijlaarsdam AF, Luman M, Sonuga-Barke E et al. Does methylphenidate improve academic performance? A systematic review and metaanalysis. Eur Child Adolesc Psychiatry 2019;28:155-64.
316. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. Neurosci Biobehav Rev 2021;128:789-818.
317. Pearson DA, Santos CW, Aman MG et al. Effects of extended-release methylphenidate treatment on cognitive task performance in children with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2020;30:414-26.
318. Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. Cochrane Database Syst Rev 2017;11:CD011144.
319. Cicchetti D, Rogosch FA. Equifinality and multifinality in developmental psychopathology. Dev Psychopathol 1996;8:597-600.
320. Happé F, Frith U. Annual Research Review: Looking back to look forward – changes in the concept of autism and implications for future research. J Child Psychol Psychiatry 2020;61:218-32.
321. Larson T, Anckarsäter H, Gillberg C et al. The autism-tics, AD/HD and other Comorbidities inventory (A-TAC): further validation of a telephone interview for epidemiological research. BMC Psychiatry 2010;10:1.
322. Falkmer T, Anderson K, Falkmer M et al. Diagnostic procedures in autism spectrum disorders: a systematic literature review. Eur Child Adolesc Psychiatry 2013;22:329-40.
323. Zander E, Willfors C, Berggren S et al. The interrater reliability of the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) in clinical settings. Psychopathology 2017; 50:219-27.
324. Hill A, Bölte S, Petrova G et al. Stability and interpersonal agreement of the interview-based diagnosis of autism. Psychopathology 2001;34:187-91.
325. Taylor LJ, Eapen V, Maybery M et al. Brief Report: An exploratory study of the diagnostic reliability for autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord 2017;47:1551-8.
326. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. Am J Psychiatry 2013;170:59-70.
327. Chamorro Y, Bolaños L, Trejo S et al. Do teachers confirm parent's ratings of ADHD DSM-IV criteria? A study of a Mexican population. Neuropsychiatr Dis Treat 2021;17:1965-75.
328. Mitsis EM, McKay KE, Schulz KP et al. Parent-teacher concordance for DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder in a clinic-referred sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39:308-13.
329. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. J Abnorm Psychol 2012;121:991-1010.
330. Lobbestael J, Leurgans M, Arntz A. Inter-rater reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) and Axis II Disorders (SCID II). Clin Psychol Psychother 2011;18:75-9.
331. Rice CE, Carpenter LA, Morrier MJ et al. Defining in detail and evaluating reliability of DSM-5 criteria for autism spectrum disorder (ASD) among children. J Autism Dev Disord 2022;52:5308-20.
332. De Los Reyes A, Augenstein TM, Wang M et al. The validity of the multi-informant approach to assessing child and adolescent mental health. Psychol Bull 2015;141:858-900.
333. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G et al. A systematic review of the diagnostic stability of autism spectrum disorder. Research in Autism Spectrum Disorders 2012;6:345-54.
334. Duncan L, Comeau J, Wang L et al. Research Review: Test-retest reliability of standardized diagnostic interviews to assess child and adolescent psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. J Child Psychol Psychiatry 2019;60:16-29.
335. Sprafkin J, Gadow KD, Salisbury H et al. Further evidence of reliability and validity of the Child Symptom Inventory-4: parent checklist in clinically referred boys. J Clin Child Adolesc Psychol 2002;31:513-24.
336. Osório FL, Loureiro SR, Hallak JEC et al. Clinical validity and intrarater and testretest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5 – Clinician Version (SCID-5-CV). Psychiatry Clin Neurosci 2019;73:754-60.
337. Leopold DR, Christopher ME, Burns GL et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and sluggish cognitive tempo throughout childhood: temporal invariance and stability from preschool through ninth grade. J Child Psychol Psychiatry 2016;57:1066-74.
338. Benedetto L, Cucinotta F, Maggio R et al. One-year follow-up diagnostic stability of autism spectrum disorder diagnosis in a clinical sample of children and toddlers. Brain Sci 2021;11:37.
339. Bhat A. Multidimensional motor performance in children with autism mostly remains stable with age and predicts social communication delay, language delay, functional delay, and repetitive behavior severity after accounting for intellectual disability or cognitive delay: a SPARK dataset analysis. Autism Res 2023;16:208-29.
340. Robinson EB, Munir K, Munafò MR et al. Stability of autistic traits in the general population: further evidence for a continuum of impairment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011;50:376-84.
341. Baranek GT, Carlson M, Sideris J et al. Longitudinal assessment of stability of sensory features in children with autism spectrum disorder or other developmental disabilities. Autism Res 2019;12:100-11.
342. Overgaard KR, Oerbeck B, Friis S et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder from preschool to school age: change and stability of parent and teacher reports. Eur Child Adolesc Psychiatry 2023;32:1947-55.
343. Schmiedeler S, Schneider W. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the early years: diagnostic issues and educational relevance. Clin Child Psychol Psychiatry 2014;19:460-75.

344.Lilienfeld SO, Landfield K. Issues in diagnosis: categorical vs. dimensional. In: Craighead WE, Miklowitz DJ, Craighead LW (eds). Psychopathology: history, diagnosis, and empirical foundations. Chichester: Wiley, 2008:1-31.
345.Klin A, Lang J, Cicchetti DV et al. Brief Report: Interrater reliability of clinical diagnosis and DSM-IV criteria for autistic disorder: results of the DSM-IV autism field trial. J Autism Dev Disord 2000;30:163-7.
346.McDonnell CG, Bradley CC, Kanne SM et al. When are we sure? Predictors of clinician certainty in the diagnosis of autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord 2019;49:1391-401.
347.Keller AS, Leikauf JE, Holt-Gosselin B et al. Paying attention to attention in depression. Transl Psychiatry 2019;9:279.
348.Reich W. Diagnostic Interview for Children and Adolescents (DICA). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39:59-66.
349.First MB, Williams JBW, Karg RS et al. Structured Clinical Interview for DSM5 Disorders, Clinician Version (SCID-5-CV). Arlington: American Psychiatric Publishing, 2016.
350.Huerta M, Bishop SL, Duncan A et al. Application of DSM-5 criteria for autism spectrum disorder to three samples of children with DSM-IV diagnoses of pervasive developmental disorders. Am J Psychiatry 2012;169:1056-64.
351.Kulage KM, Smaldone AM, Cohn EG. How will DSM-5 affect autism diagnosis? A systematic literature review and meta-analysis. J Autism Dev Disord 2014;44:1918-32.
352.Shekim WO, Cantwell DP, Kashani J et al. Dimensional and categorical approaches to the diagnosis of attention deficit disorder in children. J Am Acad Child Psychiatry 1986;25:653-8.
353.Swanson JM, Schuck S, Porter MM et al. Categorical and dimensional definitions and evaluations of symptoms of ADHD: history of the SNAP and the SWAN rating scales. Int J Educ Psychol Assess 2012;10:51-70.
354.Heidbreder R. ADHD symptomatology is best conceptualized as a spectrum: a dimensional versus unitary approach to diagnosis. ADHD Atten Def Hyp Disord 2015;7:249-69.
355.Kessler RC, Adler L, Ames M et al. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. Psychol Med 2005;35:245-56.
356.Collett BR, Ohan JL, Myers KM. Ten-year review of rating scales. V: Scales assessing attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003;42:1015-37.
357.Foss-Feig JH, McPartland JC, Anticevic A et al. Re-conceptualizing ASD within a dimensional framework: positive, negative, and cognitive feature clusters. J Autism Dev Disord 2016;46:342-51.
358.Constantino JN, Gruber CP. Social Responsiveness Scale: SRS-2. Torrance: Western Psychological Services, 2012.
359.Frazier TW, Dimitropoulos A, Abbeduto L et al. The Autism Symptom Dimensions Questionnaire: development and psychometric evaluation of a new, open-source measure of autism symptomatology. Dev Med Child Neurol 2023; 65:1081-92.
360.Lam KSL, Aman MG. The Repetitive Behavior Scale-Revised: independent validation in individuals with autism spectrum disorders. J Autism Dev Disord 2007;37:855-66.
361.Constantino JN, Davis SA, Todd RD et al. Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the Social Responsiveness Scale with the Autism Diagnostic Interview-Revised. J Autism Dev Disord 2003;33:427-33.
362.Murray MJ, Mayes SD, Smith LA. Brief Report: Excellent agreement between two brief autism scales (Checklist for Autism Spectrum Disorder and Social Responsiveness Scale) completed independently by parents and the Autism Diagnostic Interview-Revised. J Autism Dev Disord 2011;41:1586-90.
363. Lemay KR, Kogan CS, Rebello TJ et al. An international field study of the ICD11 behavioural indicators for disorders of intellectual development. J Intellect Disabil Res 2022;66:376-91.
364.McGuire JF, Piacentini J, Storch EA et al. Defining tic severity and tic impairment in Tourette Disorder. J Psychiatr Res 2021;133:93-100.
365.Burrows CA, Grzadzinski RL, Donovan K et al. A data-driven approach in an unbiased sample reveals equivalent sex ratio of autism spectrum disorder associated impairment in early childhood. Biol Psychiatry 2022;92:654-62.
366.Markon KE, Chmielewski M, Miller CJ. The reliability and validity of discrete and continuous measures of psychopathology: a quantitative review. Psychol Bull 2011;137:856-79.
367.Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F et al. Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field. World Psychiatry 2023;22:236-62.
368.Loth E, Evans DW. Converting tests of fundamental social, cognitive, and affective processes into clinically useful bio-behavioral markers for neurodevelopmental conditions. Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci 2019;10:e1499.
369.Michelini G, Norman LJ, Shaw P et al. Treatment biomarkers for ADHD: taking stock and moving forward. Transl Psychiatry 2022;12:444.
370.Waterhouse L. Heterogeneity thwarts autism explanatory power: a proposal for endophenotypes. Front Psychiatry 2022;13:947653.
371.Jacob S, Wolff JJ, Steinbach MS et al. Neurodevelopmental heterogeneity and computational approaches for understanding autism. Transl Psychiatry 2019;9:63.
372.Miller A, Shen J, Mâsse LC. Child functional characteristics explain child and family outcomes better than diagnosis: population-based study of children with autism or other neurodevelopmental disorders/disabilities. Health Rep 2016;27:9-18.
373.Michelini G, Gair K, Tian Y et al. Do general and specific factors of preschool psychopathology predict preadolescent outcomes? A transdiagnostic hierarchical approach. Psychol Med 2023;53:5405-14.
374.Lahey BB, Pelham WE, Loney J et al. Instability of the DSM-IV subtypes of ADHD from preschool through elementary school. Arch Gen Psychiatry 2005; 62:896-902.
375.Lahey BB, Willcutt EG. Predictive validity of a continuous alternative to nominal subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder for DSM-V. J Clin Child Adolesc Psychol 2010;39:761-75.
376.Martel MM, Roberts B, Gremillion M et al. External validation of bifactor model of ADHD: explaining heterogeneity in psychiatric comorbidity, cognitive control, and personality trait profiles within DSM-IV ADHD. J Abnorm Child Psychol 2011;39:1111-23.
377.Shemmassian SK, Lee SS. Comparative validity of DSM-IV and alternative empirically derived approaches for the assessment of ADHD. J Atten Disord 2017; 21:405-15.
378.Astle DE, Bathelt J, CALM Team et al. Remapping the cognitive and neural profiles of children who struggle at school. Dev Sci 2019;22:e12747.
379.Reed GM, Keeley JW, Rebello TJ et al. Clinical utility of ICD-11 diagnostic guidelines for high-burden mental disorders: results from mental health settings in 13 countries. World Psychiatry 2018;17:306-15.
380.Gadow KD, Garman HD. Social anhedonia in children and adolescents with autism spectrum disorder and psychiatry referrals. J Clin Child Adolesc Psychol 2020;49:239-50.
381.Waszczuk MA, Zimmerman M, Ruggero C et al. What do clinicians treat: diagnoses or symptoms? The incremental validity of a symptom-based, dimensional characterization of emotional disorders in predicting medication prescription patterns. Compr Psychiatry 2017;79:80-8.
382.Embracing Complexity. Embracing complexity in diagnosis: multi-diagnostic pathways for neurodevelopmental conditions. https://embracingcomplexity.org.uk.
383.Conners CK, Sitarenios G, Parker JD et al. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. J Abnorm Child Psychol 1998;26:257-68.
384.Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR et al. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. BMC Psychiatry 2017;17:302.
385.Skuse D, Warrington R, Bishop D et al. The developmental, dimensional and diagnostic interview (3di): a novel computerized assessment for autism spectrum disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:548-58.
386.Tassé MJ, Balboni G, Navas P et al. Developing behavioural indicators for intellectual functioning and adaptive behaviour for ICD-11 disorders of intellectual development. J Intellect Disabil Res 2019;63:386-407.
387.Driscoll H, Kimberg AD, Chung RJ. Caring for adolescents and young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care: seizing opportunities to address youth mental health needs. Curr Opin Pediatr 2022;34:306-12.
388.Brian JA, Zwaigenbaum L, Ip A. Standards of diagnostic assessment for autism spectrum disorder. Paediatr Child Health 2019;24:444-60.
389.Hyman SL, Levy SE, Myers SM et al. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. Pediatrics 2020;145:e20193447.

390.Lord C, Charman T, Havdahl A et al. The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. Lancet 2022;399:271-334.
391.Talbott MR, Miller MR. Future directions for infant identification and intervention for autism spectrum disorder from a transdiagnostic perspective. J Clin Child Adolesc Psychol 2020;49:688-700.
392.Mattingly GW, Anderson RH. Optimizing outcomes in ADHD treatment: from clinical targets to novel delivery systems. CNS Spectr 2016;21(Suppl. 1):45-59.
393.Evans K, Whitehouse AJO, D'Arcy E et al. Perceived support needs of schoolaged young people on the autism spectrum and their caregivers. Int J Environ Res Public Health 2022;19:15605.
394.Boulton KA, Coghill D, Silove N et al. A national harmonised data collection network for neurodevelopmental disorders: a transdiagnostic assessment protocol for neurodevelopment, mental health, functioning and well-being. JCPP Adv 2021;1:e12048.
395.Thapar A, Livingston LA, Eyre O et al. Practitioner Review: Attention-deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder – the importance of depression. J Child Psychol Psychiatry 2023;64:4-15.
396.Underwood JFG, DelPozo-Banos M, Frizzati A et al. Neurological and psychiatric disorders among autistic adults: a population healthcare record study. Psychol Med 2023;53:5663-73.
397.Hansen BH, Oerbeck B, Skirbekk B et al. Neurodevelopmental disorders: prevalence and comorbidity in children referred to mental health services. Nord J Psychiatry 2018;72:285-91.
398.Ahmedani BK, Hock RM. Health care access and treatment for children with co-morbid autism and psychiatric conditions. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2012;47:1807-14.
399.Coller RJ, Berry JG, Kuo DZ et al. Health system research priorities for children and youth with special health care needs. Pediatrics 2020;145:e20190673.
400.Agnew-Blais J, Michelini G. Taking stock of the present and looking to the future of ADHD research: a commentary on Sonuga-Barke et al. (2023). J Child Psychol Psychiatry 2023;64:533-6.
401.Bölte S, Lawson WB, Marschik PB et al. Reconciling the seemingly irreconcilable: the WHO's ICF system integrates biological and psychosocial environmental determinants of autism and ADHD: the International Classification of Functioning (ICF) allows to model opposed biomedical and neurodiverse views of autism and ADHD within one framework. Bioessays 2021;43:e2000254.
402.Tregnago MK, Cheak-Zamora NC. Systematic review of disparities in health care for individuals with autism spectrum disorders in the United States. Research in Autism Spectrum Disorders 2012;6:1023-31.
403.Sapiets SJ, Totsika V, Hastings RP. Factors influencing access to early intervention for families of children with developmental disabilities: a narrative review. J Appl Res Intellect Disabil 2021;34:695-711.
404.Karpur A, Lello A, Frazier T et al. Health disparities among children with autism spectrum disorders: analysis of the National Survey of Children's Health 2016. J Autism Dev Disord 2019;49:1652-64.
405.Ben-Zeev D, Young MA, Corrigan PW. DSM-V and the stigma of mental illness. J Ment Health 2010;19:318-27.
406.Parke EM, Mayfield AR, Barchard KA et al. Factor structure of symptom dime sions in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Psychol Assess 2015;27:1427-37.
407.Kim H, Keifer CM, Rodriguez-Seijas C et al. Structural hierarchy of autism spectrum disorder symptoms: an integrative framework. J Child Psychol Psychiatry 2018;59:30-8.
408.Kim H, Keifer C, Rodriguez-Seijas C et al. Quantifying the optimal structure of the autism phenotype: a comprehensive comparison of dimensional, categorical, and hybrid models. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2019;58:876-86.e2.
409.Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R et al. The Autism-Spectrum Quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. J Autism Dev Disord 2001;31:5-17.
410.Gomez R, Stavropoulos V, Vance A. Psychometric properties of the Autism Spectrum Quotient: Children's Version (AQ-Child). J Autism Dev Disord 2019;49:468-80.
411.Hoekstra RA, Vinkhuyzen AAE, Wheelwright S et al. The construction and validation of an abridged version of the Autism-Spectrum Quotient (AQ-Short). J Autism Dev Disord 2011;41:589-96.
412.Frazier TW, Ratliff KR, Gruber C et al. Confirmatory factor analytic structure and measurement invariance of quantitative autistic traits measured by the Social Responsiveness Scale-2. Autism 2014;18:31-44.
413.Farmer RF, Seeley JR, Kosty DB et al. Refinements in the hierarchical structure of externalizing psychiatric disorders: patterns of lifetime liability from midadolescence through early adulthood. J Abnorm Psychol 2009;118:699-710.

DOI:10.1002/wps.21225